

QUANTITATIVES VERHALTEN DER
MIKROZIRKULATION IM KNOCHENMARK BEI
MYELOPROLIFERATIVEN KRANKHEITEN

Klaus Peter SCHLOTTERBECK

Diss
München
1984



Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München (Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn) und aus der
Abteilung Hämatomorphologie am Institut für Hämato-
logie der Ges.f.Strahlen- und Umweltforschung mbH,
München (Vorstand: Prof.Dr.R.Burkhardt)

QUANTITATIVES VERHALTEN DER MIKROZIRKULATION IM
KNOCHENMARK BEI MYELOPROLIFERATIVEN KRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Peter Schlotterbeck
aus Karlsruhe
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.6.1984

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und sehr wertvollen Diskussionen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. R. Bartl, sowie den Herren Dr. Mahl und Jäger für ihre außerordentlich hilfreiche Unterstützung.

Besonders möchte ich auch meinen Eltern danken, die mein Studium ermöglichten und ihm viel Verständnis entgegenbrachten.

Meiner Lebensgefährtin A. Hörske danke ich für ihre wertvolle und außerordentlich geduldige Hilfe.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0032

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Literaturübersicht</u>	2
1.1 Die Gefäßveränderungen im Knochenmark bei der Polycythaemia vera.	2
1.2 Die Gefäßveränderungen bei der chronischen myeloischen Leukämie.	3
1.3 Die Gefäßveränderungen bei der megakaryozytären Myelose.	5
1.4 Die Gefäßveränderungen beim Myelofibrose-Osteomyelosklerosesyndrom.	6
C. <u>Material und Methoden</u>	8
<u>1. Patientengut</u>	8
1.1 Polycythaemia vera (Erythro-Granulo-Megakaryozytische Strukturform)	8
1.2 Polycythaemia vera (Erythro-Megakaryozytische Strukturform)	8
1.3 Chronische myeloische Leukämie (Granulozytische Strukturform)	8
1.4 Chronische myeloische Leukämie (Granulo-Mikromegakaryozytische Strukturform)	8
1.5 Reifzellige megakaryozytäre Myelose / primäre Thrombozythämie	9
1.6 Unreifzellige megakaryozytäre Myelose	9
1.7 Myelofibrosesyndrom	9
1.8 Osteomyelosklerose	9
<u>2. Bioptische Methoden</u>	10
<u>3. Auswertung der Präparate</u>	10
3.1 Quantitative Auswertung	10
3.1.1 Gefäßzählung	10
3.1.2 Morphometrie	12

	Seite
3.1.3 Zelldichte der Megakaryozyten	12
3.2 Quantitative Gefäßveränderungen entsprechend dem Fibrosierungsgrad bei der Myelofibrose	12
3.3 Unterschiede der Gefäßversorgung am Endost im Vergleich mit dem Markzentrum	13
3.4 Korrelation der Gefäße mit histologischen und klinischen Variablen	13
3.5 Klinische Daten	14
3.6 Statistische Auswertung	14
<u>4. Erläuterungen zu den in der Studie vorkommenden Tabellen und Abbildungen</u>	16
4.1 Tabellen der klinischen Daten	16
4.2 Darstellung knochenmarkshistologischer Daten	16
4.3 Zweidimensionales Punktediagramm	17
<u>5. Normalwerte</u>	17
<u>6. Qualitative Gefäßveränderungen</u>	17
D. <u>Ergebnisse</u>	18
1. <u>Klinische Daten</u>	18
1.1 Gesamtkollektiv	18
1.2 Klinische Diagnosen vor Myelotomie	18
1.3 Polycythaemia vera	18
1.4 Chronische myeloische Leukämie	21
1.5.1 Reifzellige megakaryozytäre Myelose / primäre Thrombozythämie	23
1.5.2 Unreifzellige megakaryozytäre Myelose	23
1.6.1 Myelofibrose	25
1.6.2 Osteomyelosklerose	25
2. <u>Histologische Daten</u>	
2.1 Arterien	29
2.2 Arteriolen	31
2.3 Arterielle Kapillaren	33
2.4 Sinus und Sinusvolumen	36

	Seite
2.5 Megakaryozyten	40
2.6 Übersichtstabelle	42
2.7 Volumenverteilung	45
<u>3. Gefäßveränderungen bei unterschiedlichen Fibrosegraden</u>	47
<u>4. Unterschiede der Mikrozirkulation am Endost gegenüber dem Markzentrum</u>	49
<u>5. Korrelation der Gefäße mit histologischen und klinischen Variablen</u>	51
5.1 Korrelationen der arteriellen Kapillaren	51
5.1.1 Arterielle Kapillaren-Knochenvolumen	52
5.1.2 Arterielle Kapillaren-Leukozyten	53
5.1.3 Arterielle Kapillaren-Thrombozyten	54
5.1.4 Arterielle Kapillaren-Megakaryozyten	55
5.2 Korrelationen der Sinus	56
5.2.1 Sinus-Sinusvolumen	57
5.2.2 Sinus-Leukozyten	58
5.2.3 Sinus-Thrombozyten	59
5.2.4 Sinus-Megakaryozyten	60
5.3 Übersichtstabelle und Bewertung der Korrelationen	61
<u>6. Korrelation der Megakaryozyten mit den Thrombozyten und dem Knochenvolumen</u>	64
E. <u>Diskussion</u>	65
F. <u>Zusammenfassung</u>	75
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	79

A) Einleitung

Der von Dameshek (26) geprägte Begriff des myeloproliferativen Syndroms beinhaltet jene Erkrankungen, denen eine autonome Proliferation der drei myeloischen Zellreihen gemeinsam ist.

Dazu gehören die Polycythaemia vera, die chronische myeloische Leukämie, die megakaryozytäre Myelose und die Syndrome der Myelofibrose und der Osteomyelosklerose.

Ihre charakteristischen Veränderungen manifestieren sich im Knochenmark und gehen mit Störungen der Mikrozirkulation einher (31), die ebenso wie die Grundkrankheiten der histologischen Untersuchung durch die Biopsie am Beckenkamm zugänglich sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderungen der Gefäßversorgung bei myeloproliferativen Erkrankungen mit morphometrischen Methoden zu untersuchen und womöglich Rückschlüsse auf Wechselwirkungen des Gefäßsystems mit dem von ihm versorgten Knochen und Knochenmark zu ziehen. Es soll weiterhin untersucht werden, ob das Gefäßsystem dabei eine pathogenetische Rolle spielt.

8) Literaturübersicht

1.1 Die Gefäßveränderungen im Knochenmark bei der Polycythaemia vera (PV)

An charakteristischen Kennzeichen der PV finden sich im Knochenmark neben der Proliferation der myeloischen Reihen, der Vermehrung der Megakaryozyten, dem negativen Siderinnachweis, sowie einer Fibrosierungstendenz (34) nach neueren Untersuchungen auch charakteristische Veränderungen des Gefäßmusters:

Quantitative Auswertungen der Blutgefäßverteilung durch Auszählung der Querschnitte ergeben nach Burkhardt (11) eine 1.6 fache Vermehrung der Arteriolen, eine 1.7 fache Vermehrung der arteriellen Kapillaren und eine 1.2 fache Vermehrung der Marksinus. Außerdem eine Zunahme der Sinusklerose und der Sinushyperplasie im Krankheitsverlauf. Auch die Megakaryozyten sind deutlich auf das 2.9 fache der Norm vermehrt.

Nach Demmler (31) ergibt sich bei der PV eine leichte Verminderung der Arterien und Arteriolen, eine Erhöhung der arteriellen Kapillaren um das 1.2 fache der Norm, sowie eine besonders signifikante Vermehrung der Marksinus auf das 2.7 fache der Norm. Das Sinusvolumen beträgt 11.7 % und ist damit doppelt so groß wie normal. Eine therapeutische Beeinflussung der PV durch Radio-phosphor zeigt sich vor allem in einer Verminderung der Sinus.

Verlaufsbeobachtungen bei Demmler (31) zeigen einen Zusammenhang der arteriellen Kapillaren mit der Weiterentwicklung der myeloproliferativen Störung. So ergibt sich beim Übergang der PV in die megakaryozytäre Myelose, neben zunehmender Mark- und Gefäßsklerose, eine sprunghafte Zunahme der arteriellen Kapillaren, während die Sinushyperplasie fortbesteht. Noch stärker ist diese

Zunahme beim Übergang in ein Myelofibrosesyndrom. Vykoupil (77) zeigt, daß die Gefäßstruktur als taugliches Mittel zur Differenzierung zwischen PV und sekundärer Polyglobulie dient. Die auffällige Vermehrung der Sinusgefäße findet er nur bei der PV. Zahlreiche Übersichtsarbeiten über die Knochenmarkshistologie der PV (34,57,60,70) erwähnen die auffällige Sinushyperplasie. Es liegen jedoch keine weiteren quantitativen Verifizierungen des Gefäßsystems im Knochenmark vor. Insbesondere nicht bei den Untergruppen der PV, die sich an den verschiedenen proliferierenden Zellreihen orientieren, mit Ausnahme von Angaben über unterschiedliche Sinusvolumina (3,4,23). Danach findet sich das größte Sinusvolumen bei der rein erythrozytischen Strukturform. Das kleinste Volumen der Sinus, jedoch noch deutlich über der Norm gelegen, findet sich bei der trilinearen Strukturform, während die beiden anderen Mischformen dazwischen liegen.

An qualitativen Gefäßveränderungen bei der PV sind bekannt: Degenerative Gefäßveränderungen mit subendothelialer Hyalinose, Mediaverquellung und Mediahyalinose von Arterien und Arteriolen, sowie Kapillar- und Sinusklerose (11,12,31,32).

1.2 Gefäßveränderungen bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)

Bewertungen von vergleichenden Gefäßuntersuchungen bei der CML unterliegen der Schwierigkeit, daß sich im Laufe der Zeit die Unterteilung dieser Krankheit an verschiedenen Gesichtspunkten orientiert hat.

So hat man früher die Unterteilung in reifzellige und unreifzellige chronische Myelose vorgenommen und hat

sich dabei nur am Reifegrad der proliferierenden Granulozytopoiese orientiert. Neuere Einteilungen richten sich nach der proliferierenden Zellreihe (3,4,23,38,39,40). Hierbei wird zwischen einer granulozytischen Form und einer granulozytisch-megakaryozytischen Form unterschieden.

Demmler (29,31,32) findet bei der quantitativen Beurteilung der Gefäße von reifzelliger und unreifzelliger Myelose gleichsinnige Abweichungen von der Norm: Bei normaler Arterienanzahl findet sich eine Verminderung von Arteriolen, eine starke Vermehrung von arteriellen Kapillaren auf das 2 bis 4 fache der Norm und eine starke Verminderung von Marksinus. Die Hyperkapillarisierung und die Abnahme der Sinus ist bei der unreifzelligen Myelose stärker ausgeprägt. Die Verminderung der Sinusquerschnitte entspricht der gemessenen Abnahme des Sinusgefäßvolumens. Verlaufsbeobachtungen (31) sprechen dafür, daß eine Hyperkapillarisierung der Proliferation der Granulozytopoiese vorausgeht und sich dann entsprechend der zunehmenden Parenchymdichte extrem steigert. Außerdem zeigt sich, daß die Kapillarvermehrung weder durch Zytostatikatherapie, noch in Vollremission verändert wird. Wohl aber findet sich im Stadium der Vollremission eine überschießende Regeneration der Marksinusgefäße, zusammen mit Normalisierung der vorbestehenden Atrophie von Erythro- und Megakaryozytopoiese.

Untersuchungen über quantitative Veränderungen der Gefäße in den beiden Untergruppen "granulozytisch" und "granulozytisch-megakaryozytisch" liegen nicht vor. Allerdings wird bei der granulozytisch-megakaryozytischen Strukturform von einer auffallenden Sinushyperplasie im Zusammenhang mit einer großen Dichte von Megakaryozyten berichtet (4). Gehäufte qualitative Veränderungen der Gefäße finden sich in Form einer Hyalinose der Arterien (31).

1.3 Gefäßveränderungen bei der megakaryozytären Myelose (MM)

Die MM wird nach neueren Verlaufsbeobachtungen zum Formenkreis der myeloproliferativen Erkrankungen gerechnet (21,38,55,67). Die primäre Thrombozythämie als klinisches Korrelat der MM ist histologisch durch die Proliferation reifzelliger Megakaryozyten gekennzeichnet, während thrombopenische Fälle durch eine Anhäufung von unreifen atypischen und vorzeitig nekrotisierenden Megakaryozyten im Knochenmark auffallen (3,21).

Demmler (28,31,32) findet bei der MM ohne Markfibrose bei Abnahme von Arterien und Arteriolen eine Kapillarvermehrung um das 1.5 fache. Die Marksinusquerschnitte vermindern sich auf das 0.8 fache der Norm. Dem entspricht auch die Abnahme des Sinusvolumens. Bei zunehmender Sinusektasie ist der Übergang in eine Markfibrose durch eine Vermehrung der arteriellen Kapillaren auf das 1.7 fache der Norm gekennzeichnet (28).

Die Veränderung der Zahl der Sinusquerschnitte verläuft etwa gleichsinnig mit der der Spongiosavolumina (28). Auch eine topographisch enge Beziehung zwischen spongiösem Knochen und den Sinus ist erkennbar.

Die vermehrte arterielle Markkapillarisation steht in Übereinstimmung mit Beschreibungen bei anderen Autoren (21,49,67). Untersuchungen über das Gefäßverhalten bei MM im Verhältnis zur Anzahl der Thrombozyten im Blut liegen nicht vor, auch keine quantitativen Beschreibungen über das Verhältnis von unreifer oder reifer Megakaryozytopoiese zu den Gefäßen.

Qualitative Gefäßveränderungen bei der MM sind besonders in Form einer Mediahyalinose der Arterien, einer Vermehrung perikapillärer Plasmazellen, sowie perisinuöser Mastzellen beschrieben (31). Transformationen von Sinusendothelien in Megakaryoblasten, sowie amitotische Endothelzellteilungen der verschiedenen arteriellen Kapillaren werden nicht

ausgeschlossen (31). Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen ergänzen diese Vermutung (38)

1.4 Gefäßveränderungen beim Myelofibrose-Osteomyelosklerose Syndrom (MF,OMS)

Fibrosierende Mark- und Knochenprozesse sind nicht nur durch unterschiedliche Dichte eines kollagenen Fasergerüsts gekennzeichnet, sondern auch durch auffällige quantitative und qualitative Veränderungen der Vaskularisation (17,18,28,31,32).

Demmler (31) findet bei der MF eine arterielle Hyperkapillarisation bei gleichzeitig starker Sinusverminderung auf das 0.75 fache der Norm. Ausgewertet werden dabei 10 Biopsien von megakaryozytärer Myelose mit hochgradiger Markfibrose. Burkhardt (17,18) bestätigt diese Befunde bei der Auswertung von 100 Fällen von MF.

Bei der OMS wird entsprechend der charakteristischen Neubildung von Geflechtknochen über eine Änderung der intramedullären Gefäßversorgung berichtet. Dabei zeigt sich eine extreme Vermehrung der arteriellen Kapillaren bei etwa normaler Zahl der Arterien und Arteriolen (31). Die arterielle Hyperkapillarisation ergibt nach Demmler (31) das 4.4 fache der Norm, nach Burkhardt (18) das 3.7 fache. Die Angaben über Veränderungen der Sinuskapillaren schwanken zwischen 1.2 facher (31), 1.26 facher (19) und 1.7 facher (18) Vermehrung der Norm.

Auch in der übrigen Literatur finden sich Hinweise auf eine Hypervaskularisation bei beiden Krankheitsbildern durch arterielle Kapillaren (5,38,41,44,56,65,73). Nur vereinzelte Berichte widersprechen diesen Ergebnissen, mit Angaben über normale (64); oder sogar verringerte (74) Markkapillarisation.

Mit zunehmender Markfibrosierung nehmen die degenerativen, sklerosierenden Veränderungen an allen Gefäßabschnitten zu, während die entzündlichen Stromareaktionen abnehmen (31). Qualitative Veränderungen der Gefäße finden sich bei über 46 % der Merkmalsträger beider Krankheitsbilder in Form von einer Mediahyalinose der Arterien, einer Sinusektasie und -sklerose, perikapillärer Plasmazellvermehrung und einer Muskelhyalinose der Arteriolen (31).

C) Material und Methoden

1. Patientengut

Für die vorliegende Studie wurden 160 Beckenkammbiopsien von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen ausgewertet. Es wurden je 20 typische Biopsien der folgenden Krankheitsbilder ausgewählt.

1.1 Polycythaemia vera:

Erythro-Granulo-Megakaryozytische Strukturform

Diese, durch Proliferation aller drei myeloischen Zellreihen gekennzeichnete Strukturform wird auch als der klassische Typ der Polycythaemia vera bezeichnet.
(20 Biopsien)

1.2 Polycythaemia vera:

Erythro-Megakaryozytische Strukturform

Neben einer Proliferation der erythropoietischen Zellreihe findet sich bei dieser histologischen Struktur eine deutliche Megakaryozytenvermehrung, während die Granulopoiese relativ zurücktritt.
(20 Biopsien)

1.3 Chronische myeloische Leukämie:

Granulozytische Strukturform

Typisches histologisches Bild mit hochgradig gesteigerter Granulozytopoiese.
(20 Biopsien)

1.4 Chronische myeloische Leukämie:

Granulo-Mikromegakaryozytische Strukturform

Gemischtzellige Form der chronischen myeloischen Leukämie,

bei der die Proliferation der granulozytischen Reihe von einer auffallenden Vermehrung von Mikromegakaryozyten begleitet wird.

(20 Biopsien)

1.5 Reifzellige megakaryozytäre Myelose = primäre Thrombozythämie:

Krankheitsbild, das durch die Proliferation von überwiegend reifen Megakaryozyten und Riesenmegakaryozyten im Knochenmark, sowie eine periphere Thrombozytenzahl von meist über 700.000 pro mm^3 gekennzeichnet ist.

(20 Biopsien)

1.6 Unreifzellige megakaryozytäre Myelose:

Proliferation der Megakaryozyten mit auffallend vielen jugendlichen und unreifen Formen. In allen Fällen periphere Thrombopenie unter 200.000 pro mm^3 .

(20 Biopsien)

1.7 Myelofibrose-Syndrom:

Vollbild der Erkrankung mit dichtem Retikulinfasernetz.

(20 Biopsien)

1.8 Osteomyelosklerose-Syndrom:

Vollbild der Erkrankung mit typischer Geflechtknochenneubildung.

(20 Biopsien)

Es wurden nur Patienten ausgewählt, die das typische histologische Bild der Erkrankung zeigten und die noch nicht therapiert waren. Außerdem wurden nur Erstbiopsien, keine Verlaufsbiopsien, ausgewertet. Jede einzelne Gruppe bestand aus je 10 Männern und je 10 Frauen.

2. Biopische Methoden

Die ausgewerteten Beckenkammproben waren zumeist durch Myelotomie nach der von Burkhardt (7,8,13) beschriebenen Methode am vorderen Beckenkamm entnommen worden. Die restlichen Biopsien waren in auswärtigen Krankenhäusern mittels Jamshidi-Nadel am hinteren Beckenkamm entnommen worden (54).

Die Gewebeproben wurden nach Fixierung in Methanol-Formol Lösung unentkalkt in Methacrylat eingebettet (8). Zur Auswertung kamen 3 μ dicke Semidünnschnitte, die mit Gallaminblau-Giemsa gefärbt wurden.

3. Auswertung der Präparate

Voraussetzung für die Auswahl der Präparate war eine ausreichende Spongiosalänge von mindestens 12 mm und eine optimale histologische Präparation.

3.1 Quantitative Auswertung

3.1.1 Gefäßzählung

Es wurden bei 200 facher Vergrößerung im Lichtmikroskop die Anschnitte folgender Gefäße in 20 Gesichtsfeldern pro Präparat ausgezählt:

- Arterien
- Arteriolen
- Arterielle Kapillaren
- Sinus

Die ausgewertete Fläche betrug pro Präparat 8.8 mm². Die Anzahl der gezählten Gefäße wurde dann auf 100 mm² reine Markfläche hochgerechnet.

Die verschiedenen Gefäßtypen sind nach folgenden Merkmalen unterschieden worden:

Arterien



Die Arterien des Knochenmarks weisen keine organspezifischen Besonderheiten auf. Ihr Wandaufbau entspricht dem muskulären Typ. Die intramedulläre Gefäßversorgung geht von den Periostarterien aus und setzt sich in kleineren Arterien im Markraum fort.

Arteriolen



Die Arteriolen besitzen eine Intima mit Elastica interna, sowie eine Media mit einer einzelnen Lage glatter Muskelzellen.

Arterielle Kapillaren



Die Dreischichtung der Gefäßwand ist bei den Kapillaren bis auf die Intima reduziert. Das Endothel mit Basalmembran entspricht der Intima. Allerdings ist die Basalmembran bei Mikrokapillaren häufig lichtmikroskopisch nur schwer zu erkennen.

Sinus



Von den arteriellen Kapillaren mündet der Blutstrom schließlich in die weitverzweigten venösen Sinus. Unter weitgehendem Verlust der Basalmembran bilden sie einen einschichtigen Endothelverband. Die Einzelzellen stoßen aneinander oder überlappen sich. Die Sinus bilden ein hexagonales Hohlraumsystem, das in die Bälkchensinus mündet, die das Blut in die periostalen Venen abführen.

3.1.2 Morphometrie

Mit Hilfe des Punktezählverfahrens nach Henning (47,48) wurden folgende prozentuale Volumenanteile ermittelt:

Zellvolumen
Spongiosavolumen
Fettvolumen
Sinusgefäßvolumen

Dazu wurde die Zeiss Integrationsplatte 1 benutzt, die ein Netz von 25 Schnittpunkten enthält. Unter 200 facher Endvergrößerung wurden 500 solcher Schnittpunkte pro Präparat, entsprechend je 20 Gesichtsfeldern, auf die Trefferanzahl mit den oben angegebenen Strukturen ausgewertet. Dabei ist eine Umrechnung der gezählten Anteile in Volumenprozent zulässig (48). Die "Trefferzahl" entspricht in Prozentzahlen umgerechnet der Volumenprozentverteilung der ermittelten Strukturen.

3.1.3 Zelldichte der Megakaryozyten

Es wurden die Megakaryozyten in 20 Gesichtsfeldern pro Präparat bei 200 facher Vergrößerung ausgezählt und die Anzahl auf 100 mm² Markfläche hochgerechnet.

3.2 Quantitative Gefäßveränderungen entsprechend dem Fibrosierungsgrad bei der Myelofibrose

Es wurde nach dem oben angegebenen Verfahren die Anzahl der Gefäßquerschnitte bei verschiedenen Stadien der Markfibrosierung bestimmt. Folgende 3 Stadien wurden gewählt:

Grad 1 Zelldichtes Mark, geringer Fibrosegrad mit
zartem Retikulinfasernetz.
Strukturform: Retikulumsklerose

- Grad 2 Zellinseln erhalten, gesteigerter Fibrosegrad mit dichterem Fasernetz.
Strukturform: Herdförmige Kollagenfibrose
- Grad 3 Leeres verödetes Mark, extremer Fibrosegrad mit dichtem grobsträhnigem Fasernetz.
Strukturform: Diffuse Kollagenfibrose

Pro Fibrosierungsstadium wurden 6 Präparate ausgewertet und die Ergebnisse auf 100 mm^2 hochgerechnet.

3.3 Unterschiede der Gefäßversorgung am Endost im Vergleich mit dem Markzentrum

Bei der chronischen myeloischen Leukämie wurde die Gefäßversorgung in Abhängigkeit von der Lokalisation im Knochenmark analysiert. Dabei wurden die Gefäßanschnitte von arteriellen Kapillaren und Sinus in je 5 Gesichtsfeldern pro Präparat, die dem Endost anlagen, ausgezählt. Diese wurden je 5 Gesichtsfeldern im Zentrum des spongiosafreien Marks gegenübergestellt. Zur Auszählung kamen 10 Präparate der granulozytischen Strukturform und 10 Präparate der granulozytisch-megakaryozytischen Strukturform. Die ermittelten Werte wurden aufgrund der engen topographischen Grenzen nur auf 1 mm^2 Markfläche hochgerechnet.

3.4 Korrelation der Gefäße mit histologischen und klinischen Variablen

Es wurde hierbei untersucht, welche Abhängigkeiten zwischen den Gefäßen und den histologischen bzw. klinischen Variablen bestehen. Die Abhängigkeit wurde mittels einer Korrelationsanalyse der ermittelten Werte untersucht und in

einem zweidimensionalen Punktediagramm dargestellt. Die folgenden Variablen der Spalte 1 wurden mit allen Variablen der Spalte 2 verglichen. Zusätzlich wurde die Korrelation Sinusvolumen-Knochenvolumen bestimmt.

Tab.1:	Variable 1	Variable 2
	Art.Kapillaren	Megakaryozyten
	Sinus	Knochenvolumen
		Leukozyten
		Thrombozyten
		Sinusvolumen
		Zellvolumen

3.5 Klinische Daten

Zur Auswertung der klinischen Daten standen die Krankenunterlagen der Münchner Universitätskliniken oder die Überweisungsbögen der auswärtigen Krankenhäuser zur Verfügung. Die in der Studie berücksichtigten klinischen Daten können dem nachfolgenden Datenerfassungsbogen entnommen werden.

3.6 Statistische Auswertung

Alle Daten der Studie wurden auf eine Lochkarte übertragen.

Abbildung 1:

1	2			7	8	9				12	14	15		17	19	21		24			28	30	32
M	N			D	G	S				A	S	H		H	E	L		T			B	B	B
H	U			I	E	Y				L	E	B		K	R	E		H			L	K	K
M				A	S	M				T	X				Y	U		R			A	S	S
																						1	2

35	36	37	38	39	40	41	42	44	46	48	50		53		57			61	63
F	B	K	E	H	S	H	K		Z	F	A		A		K		S	S	M
E	I	R	I	E	P	D	N		E	E	R		R		A		I	I	E
L	L	E	W	P	L		O		L	T	T		O		P		N	V	G

Tabelle 2:

Aufschlüsselung der Variablen der Lochkarte

Nummer	Abkürzung	Beschreibung
1	MH	Myelotomie/Histologie
2	NUM	Biopsienummer
7	DIA	Klinische Hauptdiagnose
8	GES	Zuverlässigkeit der Diagnose
9	SYM	Symptomdauer bis Biopsie (Monate)
12	ALT	Alter des Patienten (Jahre)
14	SEX	Geschlecht
15	HB	Hämoglobin (g/dl)
17	HK	Hämatokrit (Vol%)
19	ERY	Erythrozyten (Mill/mm^3)
21	LEU	Leukozyten ($1000/\text{mm}^3$)
24	THR	Thrombozyten ($1000/\text{mm}^3$)
28	BLA	Myeloblasten peripher (%)
30	BKS 1	Blutkörperchensenkung (1.Std)
32	BKS 2	Blutkörperchensenkung (2.Std)
35	FE	Eisen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)
36	BIL	Bilirubin gesamt ($\text{mg}/100\text{ml}$)
37	KRE	Kreatinin ($\text{mg}/100\text{ml}$)
38	EIW	Eiweiß gesamt ($\text{g}/100\text{ml}$)
39	HEP	Lebergröße
40	SPL	Milzgröße
41	HD	Histologische Diagnose
42	KNO	Knochenvolumen (%)
44	ZEL	Zellmarkvolumen (%)
46	FET	Fettgewebsvolumen (%)
48	ART	Anzahl der Arterien
50	ARO	Anzahl der Arteriolen
53	KAP	Anzahl der arteriellen Kapillaren
57	SIN	Anzahl der Sinus
61	SIV	Sinusvolumen (%)
63	MEG	Anzahl der Megakaryozyten

Zur technischen Durchführung wurde eine Datensichtstation (Typ 8160 System Transdata 810) mit Anschluß an eine Rechenanlage (Siemens 7.760 Betriebssystem 2000, Version 5.0) angewendet. Dabei wurde als Programmsystem BMDP (Biomedical Computer Programs) gewählt.

Folgende Programme kamen zur Anwendung:

P2D: Detaillierte Datenbeschreibung

Anzahl der Fälle, Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert, Extremwerte, häufigster Wert, Häufigkeitsverteilung

P6D: Vergleich zweier Variabler

Zweidimensionales Punktediagramm, Fallzahl, Korrelationskoeffizient, Mittelwerte mit Standardabweichung, Regressionsgleichung

4. Erläuterungen zu den in der Studie vorkommenden Tabellen und Abbildungen

4.1 Tabellen der klinischen Daten

Die wichtigsten klinischen Daten der verschiedenen Krankheitsgruppen sind tabellarisch aufgeführt. In der ersten Zeile der Variablen sind die Mittelwerte, sowie in Klammern die Standardabweichungen, angegeben. Darunter die prozentuale Verteilung auf verschiedene Wertegruppen der Variablen.

4.2 Darstellung knochenmarkshistologischer Daten

Die Anzahl der Gefäße und Megakaryozyten wird in Stabdiagrammen dargestellt, die Mittelwert und obere bzw. untere Standardabweichung veranschaulichen. Die morphometrischen Befunde sind für die einzelnen Krankheitsgruppen in Volumendiagrammen aufgeführt, die nur die Mittelwerte berücksichtigen. Unter jeder Abbildung sind

die wichtigsten statistischen Daten angegeben. Die Abkürzungen der Krankheitsgruppen entsprechen der Einteilung im Abschnitt "Patientengut".

4.3 Zweidimensionales Punktediagramm

Hiermit wird die Abhängigkeit zweier Variabler dargestellt. Neben der Fallzahl werden die Mittelwerte, der Korrelationsfaktor, sowie die Formeln der beiden Korrelationsgeraden, angegeben. Die in das Histogramm eingezeichnete Gerade stellt die Y-Regressionslinie dar und gibt graphisch das durchschnittliche Korrelationsverhalten wieder. Die Übersichtstabelle am Ende des Abschnittes enthält alle ermittelten Korrelationskoeffizienten und eine Bewertung der Abhängigkeiten. Dabei wird die Korrelation wie folgt beurteilt:

r positiv: Zunahme von x ist mit Zunahme von y verbunden

r negativ: Zunahme von x ist mit Abnahme von y verbunden

$r \leq 0.2$: Keine Korrelation ($\emptyset$)

$r = 0.2-0.3$: Mäßige Korrelation (+ bzw. -)

$r \geq 0.3$: Gute Korrelation (++) bzw. --)

$r \geq 0.5$: Sehr gute Korrelation (+++ bzw. ---)

5. Normalwerte

Zum Vergleich der ermittelten histologischen Daten werden die in der Literatur (3, 23) bekannten Normalwerte herangezogen.

6. Qualitative Gefäßveränderungen

Die Erfassung qualitativer Gefäßveränderungen ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es wurden jedoch jene qualitativen Veränderungen der Gefäße registriert, die das histologische Strukturbild der einzelnen Krankheiten ergänzen.

D) Ergebnisse

1. Klinische Daten

1.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfaßt 160 myelotomierte Patienten, davon sind 80 Frauen und 80 Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 58 Jahre (Spannweite 17-86 Jahre). Die Symptombdauer vor der Myelotomie ist durchschnittlich 30 Monate (Spannweite 1-180 Monate)

1.2 Klinische Diagnosen vor der Myelotomie

Auf dem der Biopsie beigegeführten Überweisungsblatt ist in 149 Fällen eine klinische Diagnose vermerkt. Nachfolgend eine Auflistung der angegebenen Diagnosen :

Polycythaemia vera	n=47 (32%)
Chronische myeloische Leukämie	n=37 (25%)
Megakaryozytäre Myelose	n=8 (5%)
Primäre Thrombozythämie	n=5 (3%)
Myelofibrose	n=4 (2%)
Osteomyelosklerose	n=19 (13%)
Andere Diagnosen	n=29 (20%)

1.3 Polycythaemia vera

Die Patienten dieses Krankheitsbildes zeigen eine Symptombdauer von 3 bis 72 Monaten vor der Myelotomie. Die Zahl der roten Blutkörperchen schwankt zwischen 5 und 9 Mill./mm³. Eine Leukozytose (>10.000) findet sich in 77%, eine Thrombozytose (>400.000) in 41%. Weitere charakteristische Kennzeichen sind: Erhöhung von Hämoglobin und Hämatokrit, stark verlangsamte Blutkörperchensenkung, sowie eine auffällige Leber- und Milzvergrößerung. Die alkalische Leukozytenphosphatase ist in 8 von 9 angegebenen Fällen erhöht. Die Retikulozyten sind vermehrt.

Nachfolgend die Übersicht der wichtigsten klinischen Daten der Polycythaemia vera Fälle (Tabelle 3). In der ersten Zeile der Variablen ist der Mittelwert angegeben und in Klammern die Standardabweichung. Darunter folgt die prozentuale Verteilung.

Tabelle 3: Klinische Daten der Polycythaemia vera

	<u>ERY-GRAN-MEGA</u>	<u>ERY-MEGA</u>
<u>Alter</u> (Jahre)	58 (<u>± 12</u>)	58 (<u>± 11</u>)
< 50	25 %	25 %
50-60	20 %	25 %
60-70	45 %	40 %
> 70	10 %	10 %
<u>Symptomdauer</u> (Monate)	24 (<u>± 18</u>)	23 (<u>± 19</u>)
< 12	40 %	50 %
12-24	33 %	18 %
24-48	20 %	20 %
> 48	7 %	12 %
<u>Hämoglobin</u> (g%)	19 (<u>± 3</u>)	18 (<u>± 4</u>)
< 15	25 %	25 %
15-19	45 %	20 %
> 19	30 %	55 %
<u>Hämatokrit</u> (Vol%)	61 (<u>± 12</u>)	56 (<u>± 8</u>)
< 52	35 %	38 %
52-62	24 %	43 %
> 62	41 %	19 %
<u>Erythrozyten</u> (Mill/mm ³)	7.1 (<u>± 1</u>)	6.6 (<u>± 0.9</u>)
< 5.7	15 %	20 %
5.7-7.7	65 %	70 %
> 7.7	20 %	10 %
<u>Leukozyten</u> (1000/mm ³)	12 (<u>± 4</u>)	14 (<u>± 6</u>)
< 5	5 %	5 %
5-10	35 %	21 %
10-15	35 %	47 %
> 15	25 %	27 %
<u>Thrombozyten</u> (1000/mm ³)	363 (<u>± 216</u>)	466 (<u>± 226</u>)
< 200	25 %	7 %
200-400	43 %	43 %
> 400	32 %	50 %

Tabelle 3 (Forts.):

	<u>ERY-GRAN-MEGA</u>	<u>ERY-MEGA</u>
<u>Blastenanteil peripher</u>		
keine	94 %	100 %
1	6 %	0 %
<u>BKS (mm/1.h)</u>	1.6 (<u>+2</u>)	1.8 (<u>+3</u>)
0-1	83 %	73 %
2-4	6 %	11 %
5-10	11 %	16 %
<u>BKS (mm/2.h)</u>	3.3 (<u>+6</u>)	4.2 (<u>+6</u>)
0-1	56 %	42 %
2-4	33 %	37 %
5-25	11 %	21 %
<u>Eisen (µg/dl)</u>		
< 60	47 %	33 %
60-150	53 %	67 %
> 150	0 %	0 %
<u>Bilirubin (mg%)</u>		
≤ 1.1	59 %	70 %
> 1.1	41 %	30 %
<u>Kreatinin (mg%)</u>		
≤ 1.1	83 %	67 %
> 1.1	17 %	33 %
<u>Eiweiß_gesamt (g%)</u>		
6-8	100 %	100 %
<u>Lebergröße</u>		
normal	32 %	20 %
vergrößert	63 %	65 %
stark vergrößert	5 %	15 %
<u>Milzgröße</u>		
normal	47 %	35 %
vergrößert	42 %	55 %
stark vergrößert	11 %	10 %

Aus Tabelle 3 ist zu erkennen, daß die meisten Merkmale der beiden Untergruppen in etwa die gleiche Verteilung zeigen. Deutliche Unterschiede ergeben sich nur für die Thrombozyten- und Erythrozytenzahlen im Blut. Erstere sind in der erythro-megakaryozytischen Gruppe höher, letztere in der trilinearen Gruppe.

1.4 Chronische myeloische Leukämie

Die Patienten sind durchschnittlich jünger (Mittelwert 49 Jahre) und die Symptombdauer ist wesentlich kürzer (Mittelwert 12 Monate) als bei anderen myeloproliferierenden Erkrankungen. Die Leukozytenzahl liegt in 75 % über $50.000/\text{mm}^3$, der höchste Wert beträgt 347.000. Im Differentialblutbild sieht man unreife Formen bis hin zu den Myeloblasten. Häufig findet sich eine ausgeprägte Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (35 %). Die alkalische Leukozytenphosphatase ist nur 2 mal bestimmt worden und dabei erniedrigt. Das Philadelphia-chromosom (Ph1) ist bei 5 Bestimmungen 4 mal positiv nachweisbar (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Daten der chronischen myeloischen Leukämie

	<u>GRAN</u>	<u>GRAN-MEGA</u>
<u>Alter (Jahre)</u>	51 (<u>+17</u>)	48 (<u>+16</u>)
≤ 40	40 %	30 %
40-60	30 %	48 %
> 60	30 %	22 %
<u>Symptombdauer (Monate)</u>	10 (<u>+14</u>)	14 (<u>+24</u>)
≤ 6	61 %	69 %
6-12	28 %	12 %
> 12	11 %	19 %
<u>Hämoglobin (g%)</u>	12 (<u>+2</u>)	11 (<u>+2</u>)
≤ 10	26 %	40 %
10-13	52 %	60 %
> 13	22 %	0 %
<u>Hämatokrit (Vol%)</u>	39 (<u>+8</u>)	39 (<u>+2</u>)
≤ 36	30 %	10 %
36-40	40 %	70 %
> 40	30 %	20 %

Tabelle 4 (Forts.):

	<u>GRAN</u>	<u>GRAN-MEGA</u>
<u>Erythrozyten</u> (1000/mm ³)	3.9 ($\pm$ 0.6)	4.4 ($\pm$ 1.9)
≤ 3.6	30 %	45 %
3.6-4.4	55 %	37 %
> 4.4	15 %	18 %
<u>Leukozyten</u> (1000/mm ³)	100 ($\pm$ 63)	133 ($\pm$ 96)
≤ 50	20 %	30 %
50-100	50 %	20 %
> 100	30 %	50 %
<u>Thrombozyten</u> (1000/mm ³)	195 ($\pm$ 121)	400 ($\pm$ 190)
≤ 200	50 %	21 %
200-400	45 %	42 %
> 400	5 %	37 %
<u>Blastenanteil peripher</u>		
keine	47 %	31 %
1-3	35 %	50 %
> 3	18 %	19 %
<u>BKS</u> (mm/1.h)	25 ($\pm$ 17)	27 ($\pm$ 21)
≤ 14	31 %	35 %
14-40	54 %	50 %
> 40	15 %	15 %
<u>BKS</u> (mm/2.h)	52 ($\pm$ 23)	61 ($\pm$ 43)
≤ 40	37 %	38 %
40-70	50 %	37 %
> 70	13 %	25 %
<u>Eisen</u> (μg/dl)		
≤ 60	29 %	29 %
60-150	57 %	71 %
> 150	14 %	0 %
<u>Bilirubin</u> (mg%)		
≤ 1.1	100 %	100 %
<u>Kreatinin</u> (mg%)		
≤ 1.1	69 %	82 %
> 1.1	31 %	18 %

Tabelle 4 (Forts.):

	<u>GRAN</u>	<u>GRAN-MEGA</u>
<u>Eiweiß (g%)</u>		
< 6	6 %	23 %
6-8	87 %	77 %
> 8	7 %	0 %
<u>Lebergröße</u>		
normal	28 %	22 %
vergrößert	50 %	44 %
stark vergrößert	22 %	34 %
<u>Milzgröße</u>		
normal	11 %	0 %
vergrößert	39 %	33 %
stark vergrößert	22 %	67 %

Aus Tabelle 4 ist zu ersehen, daß die granulozytisch-megakaryozytische Strukturform durchschnittlich deutlich höhere Thrombozytenzahlen aufweist, als die granulozytische Strukturform. Die Leukozytenzahlen im Blut sind bei der granulozytisch-megakaryozytischen Gruppe höher. In dieser Gruppe sind auch Leber und Milz häufiger stark vergrößert als in der rein granulozytischen Strukturform. Die anderen Laborparameter zeigen keine deutlichen Unterschiede.

1.5.1 Reifzellige megakaryozytäre Myelose/primäre Thrombozythämie (PT)

1.5.2 Unreifzellige megakaryozytäre Myelose (MM)

Diese Gruppen wurden nach dem unterschiedlichen histologischen Befund und der Plättchenzahl im Blut getrennt:
 PT = Überwiegend reifzellige Megakaryozytenvermehrung mit vielen hochpolyploiden Formen, sowie Thrombozythämie.
 MM = Überwiegend unreifzellige Megakaryozytenvermehrung und Thrombopenie.

Nachfolgend die wichtigsten klinischen Daten der Patienten aus diesen beiden Krankheitsgruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische Daten der megakaryozytären Myelose

	<u>PT</u>	<u>MM</u>
<u>Alter</u> (Jahre)	67 (<u>+10</u>)	60 (<u>+18</u>)
< 50	10 %	35 %
50-70	55 %	30 %
> 70	35 %	35 %
<u>Symptombdauer</u> (Monate)	20 (<u>+9</u>)	14 (<u>+21</u>)
< 6	12 %	56 %
6-24	75 %	31 %
> 24	13 %	13 %
<u>Hämoglobin</u> (g%)	12 (<u>+3</u>)	13 (<u>+16</u>)
< 10	30 %	73 %
10-13	30 %	5 %
> 13	40 %	22 %
<u>Hämatokrit</u> (Vol%)	37 (<u>+8</u>)	31 (<u>+9</u>)
< 30	29 %	62 %
30-40	41 %	23 %
> 40	30 %	15 %
<u>Erythrozyten</u> (Mill/mm ³)	4.7 (<u>+2.0</u>)	3.9 (<u>+2.3</u>)
< 3.4	30 %	50 %
3.4-4.4	15 %	30 %
> 4.4	55 %	20 %
<u>Leukozyten</u> (1000/mm ³)	11 (<u>+4</u>)	5 (<u>+3</u>)
< 5	10 %	55 %
5-10	35 %	40 %
10-20	55 %	5 %
<u>Thrombozyten</u> (1000/mm ³)	1.137 (<u>+580</u>)	132 (<u>+113</u>)
< 200	0 %	75 %
200-400	0 %	25 %
400-800	35 %	0 %
800-1.200	40 %	0 %
> 1.200	25 %	0 %
<u>Blastenanteil peripherer</u>		
keine	94 %	60 %
1-3	6 %	20 %
> 3	0 %	20 %

Tabelle 5 (Forts.):

	<u>PT</u>	<u>MM</u>
<u>BKS</u> (mm/1.h)	16 (± 14)	44 (± 29)
< 20	42 %	20 %
20-60	42 %	44 %
> 60	16 %	36 %
<u>BKS</u> (mm/2.h)	34 (± 23)	80 (± 44)
< 40	60 %	20 %
40-60	24 %	8 %
> 60	16 %	72 %
<u>Eisen</u> ($\mu\text{g/dl}$)		
≤ 150	73 %	67 %
> 150	27 %	33 %
<u>Bilirubin</u> (mg%)		
≤ 1.1	81 %	92 %
> 1.1	19 %	8 %
<u>Kreatinin</u> (mg%)		
≤ 1.1	56 %	100 %
> 1.1	44 %	0 %
<u>Eiweiß</u> (g%)		
< 6	6 %	33 %
6-8	88 %	67 %
> 8	6 %	0 %
<u>Lebergröße</u>		
normal	55 %	62 %
vergrößert	45 %	33 %
stark vergrößert	0 %	6 %
<u>Milzgröße</u>		
normal	60 %	60 %
vergrößert	35 %	34 %
stark vergrößert	5 %	6 %

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, unterscheiden sich beide Krankheitsbilder vor allem durch die periphere Thrombozytenzahl. Die Werte für die primäre Thrombozythämie liegen alle über $700.000/\text{mm}^3$, bei einem Maximum von $2.838.000/\text{mm}^3$. Die unreifzellige megakaryozytäre Myelose ist durch Werte unter $200.000/\text{mm}^3$ gekennzeichnet, mit einem Minimumwert von $15.000/\text{mm}^3$. Auch die Erythrozyten-

und Leukozytenzahlen im Blut sind bei den primären Thrombozythämie-Fällen höher. Die durchschnittliche Symptomdauer ist in dieser Gruppe länger, als bei der unreifzelligen Gruppe.

Der periphere Blastenanteil im Blutaussstrich, sowie die Blutkörperchensenkung sind klinische Parameter, die bei der unreifzelligen megakaryozytären Myelose höhere Werte ergeben.

1.6.1 Myelofibrosesyndrom (MF)

1.6.2 Osteomyelosklerosesyndrom (OMS)

Beide Krankheiten werden als Umwandlung verschiedener myeloproliferierender Störungen verstanden. In unseren Gruppen waren als Vorkrankheiten nachzuweisen:

Polycythaemia vera (12 mal, bzw. 30 %)

Chronische myeloische Leukämie (10 mal, bzw. 25 %)

Megakaryozytäre Myelose (8 mal, bzw. 20 %)

Unbekannt oder keine (10 mal, bzw. 25 %)

Tabelle 6: Klinische Daten der Myelofibrose und Osteomyelosklerose

	<u>MF</u>	<u>OMS</u>
<u>Alter</u> (Jahre)	61 (<u>+15</u>)	63 (<u>+12</u>)
≤ 50	25 %	10 %
50-60	17 %	35 %
> 60	58 %	55 %
<u>Symptomdauer</u> (Monate)	89 (<u>+68</u>)	45 (<u>+29</u>)
≤ 12	27 %	25 %
12-48	27 %	50 %
> 48	46 %	25 %
<u>Hämoglobin</u> (g%)	9 (<u>+3</u>)	9 (<u>+3</u>)
≤ 7	37 %	30 %
7-10	42 %	40 %
> 10	21 %	30 %
<u>Hämatokrit</u> (Vol%)	29 (<u>+3</u>)	27 (<u>+9</u>)
≤ 25	17 %	50 %
25-30	66 %	15 %
> 30	17 %	35 %

Tabelle 6 (Forts.):

	<u>MF</u>	<u>OMS</u>
<u>Erythrozyten</u> (Mill/mm ³)	3.4 (<u>+1.9</u>)	3.2 (<u>+0.9</u>)
< 3.0	50 %	35 %
3.0-3.6	20 %	40 %
> 3.6	30 %	25 %
<u>Leukozyten</u> (1000/mm ³)	11 (<u>+9</u>)	10 (<u>+7</u>)
< 5	40 %	35 %
5-10	23 %	30 %
> 10	37 %	35 %
<u>Thrombozyten</u> (1000/mm ³)	161 (<u>+146</u>)	183 (<u>+130</u>)
< 100	47 %	30 %
100-200	26 %	45 %
> 200	27 %	25 %
<u>Blastenanteil peripher</u>		
keine	50 %	47 %
1-4	29 %	30 %
> 4	21 %	23 %
<u>BKS</u> (mm/1.h)	51 (<u>+33</u>)	52 (<u>+22</u>)
< 30	44 %	14 %
30-100	56 %	86 %
<u>BKS</u> (mm/2.h)	89 (<u>+50</u>)	95 (<u>+30</u>)
< 70	45 %	21 %
70-160	55 %	79 %
<u>Eisen</u> (µg/dl)		
60-150	89 %	87 %
> 150	11 %	13 %
<u>Bilirubin</u> (mg%)		
≤ 1.1	60 %	80 %
> 1.1	40 %	20 %
<u>Kreatinin</u> (mg%)		
≤ 1.1	60 %	80 %
> 1.1	40 %	20 %
<u>Eiweiß</u> (g%)		
< 6	25 %	18 %
6-8	75 %	82 %

Tabelle 6 (Forts.):

	<u>MF</u>	<u>OMS</u>
<u>Lebergröße</u>		
normal	25 %	12 %
vergrößert	63 %	47 %
stark vergrößert	12 %	41 %
<u>Milzgröße</u>		
normal	6 %	0 %
vergrößert	35 %	18 %
stark vergrößert	39 %	82 %

Die Zusammenstellung der klinischen Daten in Tabelle 6 ergibt nur wenige auffällige Unterschiede. Zu erwähnen ist die überraschend kürzere Symptombdauer bei der Osteomyelosklerose. Außerdem sind Leber und Milz bei der OMS häufiger stark vergrößert als bei der MF.

2. Histologische Daten

2.1 Arterien

Die das Knochenmark versorgenden Arterien durchziehen schräg die Kompakta und verzweigen sich innerhalb der Markhöhle in mehrere kleinere Arterien. Ihr Wandaufbau, der im Lichtmikroskop gut zu erkennen ist, entspricht dem muskulären Typ. Die kleineren Arterien gehen in die Arteriolen über.

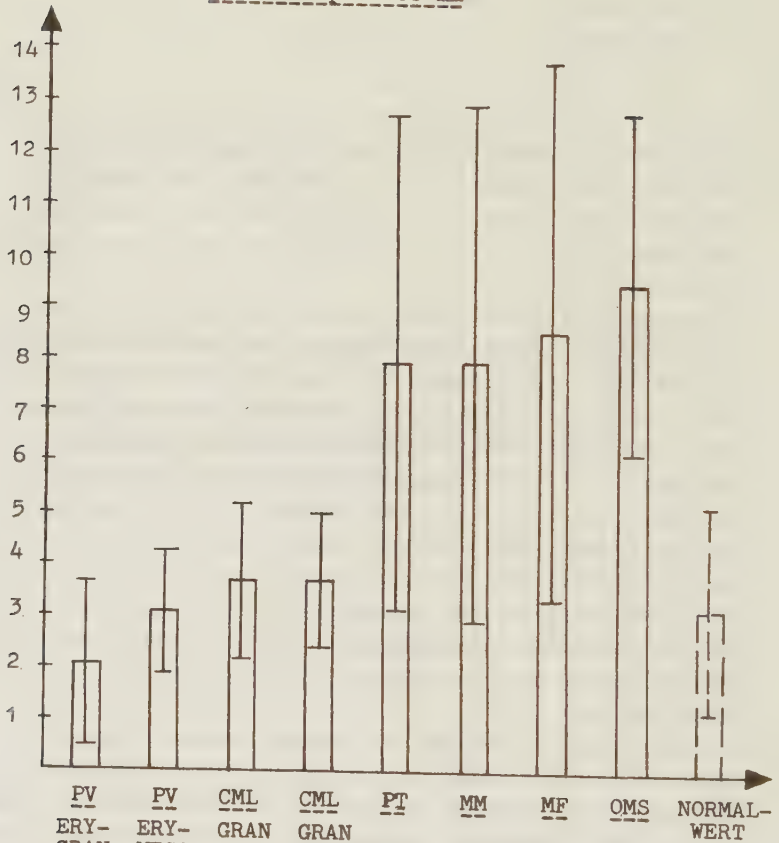
Verzweigungen großer Arterien in kleinere sind meist rechtwinklig, während die Abgänge der Arteriolen meistens spitzwinklig sind. Große Arterien liegen vor allem endostnahe. In allen Markabschnitten sind die Arterien von einem Saum unreifer Granulozytopoiese umgeben.

An fast allen Gefäßabgängen der Arterien finden sich Muskelzellen, die sich von den übrigen glatten Muskelzellen der Gefäßwand unterscheiden. Diese Muskelzellen fungieren möglicherweise als Verschlusseinrichtung.

Die oben beschriebenen Besonderheiten finden sich bei allen untersuchten Krankheitsgruppen. Zur Einteilung in die verschiedenen histologischen Strukturen können sie somit nicht dienen.

Auffällige Unterschiede der Gefäßversorgung ergeben sich bei der quantitativen Auswertung der Arterienanschnitte. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 7) veranschaulicht dies. Dabei erfolgt eine Auflistung in alle untersuchten Untergruppen. Das Stabdiagramm illustriert die jeweiligen Mittelwerte, sowie die oberen und unteren Standardabweichungen.

Tabelle 7: Arterien pro 100 mm²



Mittelw.	2.0	3.0	3.6	3.6	7.8	7.8	8.4	9.3	3
Stand.abw.	1.6	1.2	1.5	1.3	4.8	5.0	5.2	3.3	2
Median	3	2.5	3	3.5	6.5	6	6.5	10	
Max.	4	5	7	6	19	18	21	15	
Min.	0	1	2	1	2	2	3	4	

Nach dieser Tabelle (Tab. 7) lassen sich folgende Feststellungen treffen:

Die Anzahl der Arterien liegt bei den Untergruppen der Polycythaemia vera und der chronischen myeloischen Leukämie etwa im Normbereich. Eindeutig erhöhte Werte finden sich dagegen für die megakaryozytäre Proliferation (PT u. MM), sowie die fibrosierenden und sklerosierenden Prozesse (MF u. OMS).

Diese Vermehrung der arteriellen Gefäße betrifft hauptsächlich die kleineren Arterien, während die großen Arterien davon unbeeinflusst und bei allen Krankheitsgruppen normal zu sein scheinen.

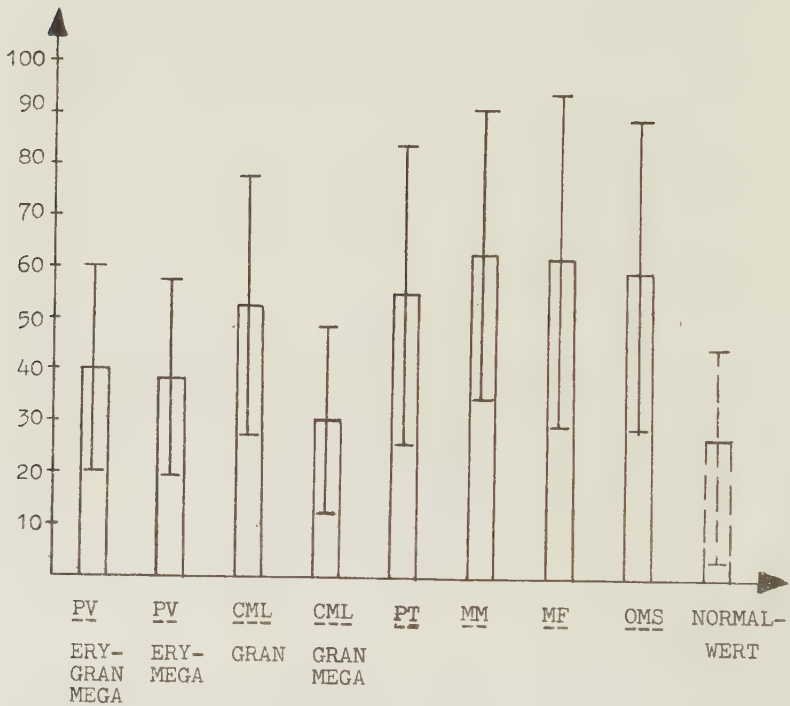
Außerdem wurden qualitative Veränderungen dieser Gefäße untersucht. Dabei finden sich bei allen untersuchten Krankheitsgruppen mehr oder weniger ausgeprägte degenerative Wandveränderungen. Es sind dies Verquellung der Wandschichten, Mediahyalinose und -fibrose. Besonders häufig sind diese Veränderungen bei den Polycythaemien und megakaryozytären Myelosen, sowie den fibrosierenden Markprozeßen (über 50 %), während sie bei der chronischen myeloischen Leukämie seltener vorkommen (weniger als 30 %).

2.2 Arteriolen

Organspezifische strukturelle Besonderheiten der Arteriolen können bei den untersuchten Krankheitsgruppen nicht erkannt werden. Die bereits beschriebenen muskulären Verschlusseinrichtungen sind an den Abgangsstellen der Arteriolen ebenfalls zu erkennen, wobei auch hier keine gruppenpezifische Häufung vorkommt.

Die quantitativen Veränderungen der Arteriolen bei den verschiedenen myeloproliferativen Krankheiten sind im folgenden dargestellt (Tab.8).

Tabelle 8: Arteriolen pro 100 mm²



Mittelw.	40	38	52	30	54	62	61	58	26
Stand.abw.	20	19	25	18	29	28	32	30	21
Median	45	33	52	26	52	52	65	52	
Max.	68	67	104	78	143	117	104	117	
Min.	0	0	13	0	26	26	0	0	

Die Arteriolen (Tabelle 8) zeigen ähnliche quantitative Veränderungen wie die Arterien:

Eine nur geringe Vermehrung bei den Polycythaemien und den chronischen myeloischen Leukämien, wobei die granulozytische Strukturform der chronischen Myelosen aus dem Rahmen fällt und höhere Werte aufweist. Eine deutliche Vermehrung zeigt sich bei den megakaryozytären Myelosen und dem Osteomyelosklerose-Myelofibrose Syndrom.

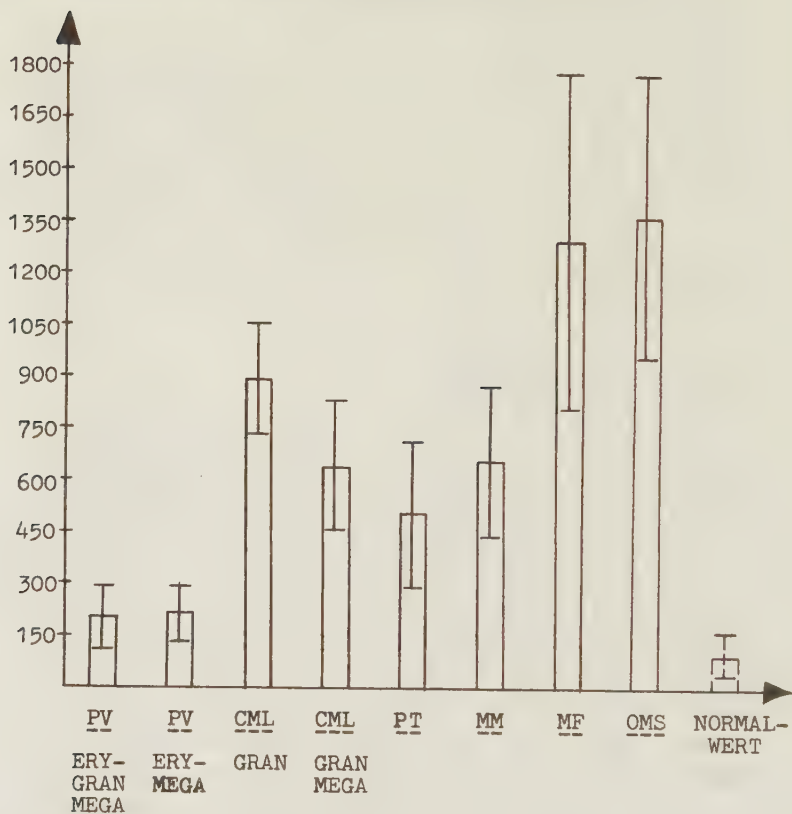
An qualitativen Veränderungen sind bei den Arteriolen die gleichen wie bei den Arterien zu erkennen: Mediahyalinose und -fibrose.

2.3 Arterielle Kapillaren

Weite und Wandbeschaffenheit der arteriellen Kapillaren variieren bei den untersuchten Krankheitsgruppen häufig. An der Abgangsstelle von den Arteriolen sind die Kapillaren oft weitgestellt und zeigen einen dichten Endothelverband mit breiter Basalmembran und vielen Perizyten. Nach einem längerem geradlinigem Verlauf verengt sich das Lumen, das Endothelgefüge wird lockerer, die Zahl der Perizyten nimmt ab und einzelne Erythrozyten werden im Lumen erkennbar. Die arteriellen Kapillaren setzen sich entweder direkt in kleine Sinuskapillaren fort, oder sie münden trichterförmig in größere Marksinus. Diese Eigenschaften der Kapillaren finden wir bei allen myeloproliferativen Erkrankungen gleich häufig.

Die quantitative Beurteilung der arteriellen Kapillaren ergibt höchst unterschiedliche Werte, wie die folgende Tabelle (Tabelle 9) veranschaulicht.

Tabelle 9: Arterielle Kapillaren pro 100 mm²



Mittelw.	201	216	893	643	504	657	1293	1362	101
Stand.abw.	92	81	158	188	208	214	483	405	58
Median	187	209	852	631	436	624	1177	1235	
Max.	430	418	1248	1247	1035	1157	2119	1962	
Min.	101	56	546	377	234	309	650	754	

Nach Tabelle 9 liegt die Anzahl der arteriellen Kapillaren bei beiden Untergruppen der Polycythaemia vera bereits deutlich oberhalb des Normalwertes. In den übrigen Gruppen finden sich Extremwerte: Von einem Mittelwert von 504 bei PT aufsteigend über die MM und CML bis zum Mittelwert von 1362 bei der OMS.

Daraus ergibt sich, daß bei allen MPD (myeloproliferativen Krankheiten) die arteriellen Kapillaren stark vermehrt sind; relativ am geringsten bei den Gruppen mit überwiegender reifer Erythrozytopoiese, stärker bei den megakaryozytischen Gruppen und am stärksten bei den granulozytischen. Gruppen mit überwiegend reifzelliger Megakaryozytopoiese sind relativ kapillarärmer als die unreife megakaryozytische Gruppe. Das Auftreten von Faservermehrung ist mit besonderem Kapillarreichtum verbunden. An qualitativen Veränderungen der Kapillaren finden wir Endothelverquellung, perikapilläre Plasmazellen und perikapilläre Fibrose. Besonders auffällig ist die perikapilläre Fibrose als Hinweis auf eine beginnende Knochenmarksfibrosierung, sie ist in über 40% der Myelofibrose-Osteomyelosklerosefälle zu sehen. Bei extremer Myelofibrose sind die Gefäße in ein Netz von Retikulin- und Kollagenfasern regelrecht eingemauert. Weiterhin auffällig ist die perikapilläre Plasmazellenvermehrung, ein zarter Saum entlang der Gefäße, die besonders bei den Polycythaemien (80%) zu sehen ist.

Mitotische Endothelzellteilungen wurden in den Präparaten nicht gesehen. Auffallend häufig finden sich Längsfurchen der Endothelzellkerne.

2.4 Sinus und Sinusvolumen

Die untersuchten Präparate enthalten unterschiedlich weite Sinusgefäße. Entweder münden die arteriellen Kapillaren in dünnwandige Sinuskapillaren, die durch einen größeren Abstand der Endothelzellen und das Fehlen von Perizyten gekennzeichnet sind, oder in sackartig weitgestellte Sinus. Eine Basalmembran ist bei den kleineren Sinusgefäßen nicht zu sehen. Auch Unterschiede zwischen Retikulumzellen und Sinusendothelien sind nicht immer zu erkennen.

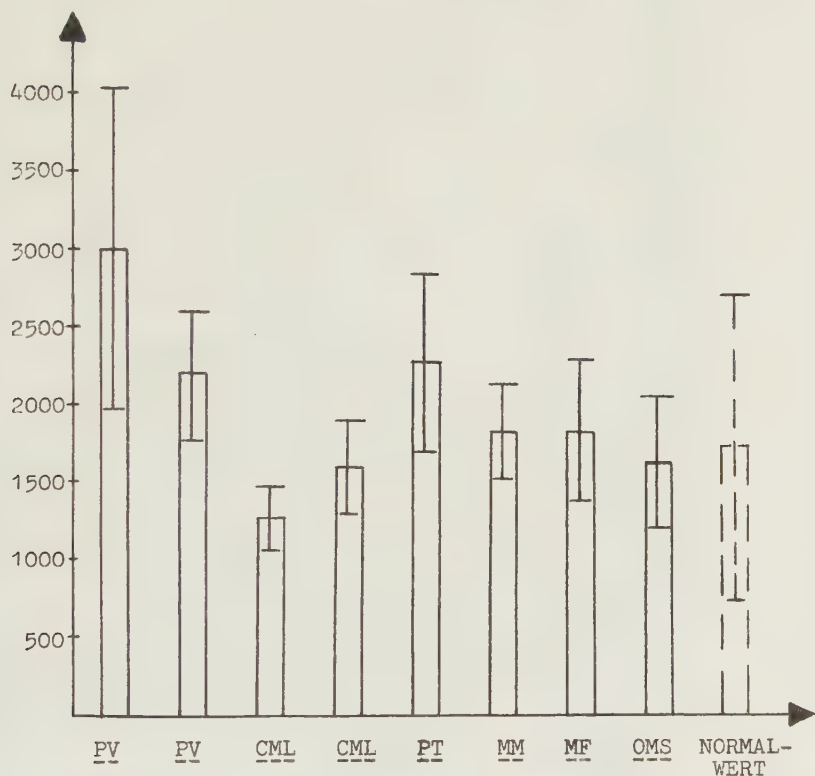
An den Übergängen der arteriellen Kapillaren auf die Sinus und den Sinusgefäßen untereinander ragen gelegentlich große Endothelzellkerne in das Lumen vor, das Gefäßlumen dahinter ist verengt. Sie scheinen die bereits bekannten Sinusendothelsphincteren darzustellen und den Blutfluß im Sinusgebiet zu regulieren.

Über diese strukturellen Besonderheiten der Sinus liegen nur semi-quantitative Beobachtungen vor, die keine besondere Häufung in einer der untersuchten Gruppen erkennen lassen.

Die quantitativen Veränderungen der Sinusgefäße bei den verschiedenen myeloproliferativen Krankheiten werden in der Tabelle 10 veranschaulicht.

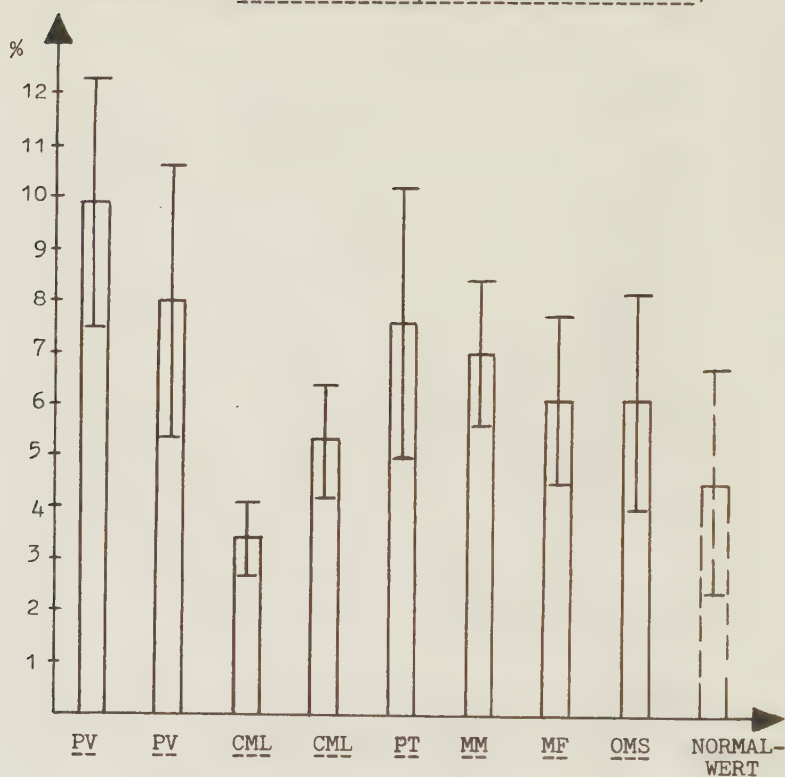
Die Tabelle 11 zeigt dazu die morphometrisch ermittelten Sinusvolumina.

Tabelle 10: Sinus pro 100 mm²



	<u>PV</u> ERY- GRAN MEGA	<u>PV</u> ERY- MEGA	<u>CML</u> GRAN	<u>CML</u> GRAN MEGA	<u>PT</u>	<u>MM</u>	<u>MF</u>	<u>OMS</u>	NORMAL- WERT
Mittelw.	2987	2169	1252	1582	2245	1813	1816	1604	1700
Stand.abw.	1026	418	200	307	577	312	453	424	980
Median	3073	2133	1248	1593	2153	1814	1846	1625	
Max.	4787	2919	1612	2535	3822	2613	2665	2340	
Min.	1041	1414	910	1196	1508	1339	884	741	

Tabelle 11: Sinusvolumen (% des Gesamtvolumens)



Mittelw.	9.9	8.0	3.4	5.3	7.6	7.0	6.1	6.1	4.5
Stand.abw.	2.4	2.6	0.7	1.1	2.6	1.4	1.6	2.1	2.1
Median	10.0	8.0	3.0	5.0	7.0	7.0	6.0	6.0	
Max.	14.0	14.0	5.0	8.0	15.0	10.0	9.0	10.0	
Min.	5.0	4.0	2.0	4.0	4.0	5.0	4.0	3.0	

Die polycythaemische Markproliferation ist gekennzeichnet durch die Vermehrung von stark blutgefüllten Marksinus. Dabei zeigt die klassische Polycythaemia vera (Tabelle 10), mit einer Proliferation aller drei myeloischen Zellreihen, eine durchschnittliche Vermehrung der Sinus um das 1.8 fache der Norm. Der Maximalwert beträgt 4787 pro 100 mm². Besonders viele erythropoetische Zellinseln und Anhäufungen von Megakaryozyten drängen sich bei dieser Strukturform um die Sinusufer. Bei der erythrozytisch-megakaryozytischen Strukturform ergeben sich nur mittlere Werte, die im oberen Normbereich liegen.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie ist die Sinusgefäßzahl leicht vermindert. Die reifzellige megakaryozytäre Myelose kommt den Werten für die Polycythaemia vera sehr nahe, während die unreifzelligere Strukturform durchschnittlich weniger Sinus aufweist. Diese sind häufig weit gestellt und eine bizarre Proliferation der megakaryozytären Reihe liegt oft herdförmig angeordnet, ohne Anschluß an das Sinussystem, im zelldichten Mark. Die Mittelwerte aller untersuchten fibrosierenden Knochenmarksprozeße liegen knapp unterhalb der Norm. Das Mark ist hierbei vollgepackt von einem Netz aus Retikulinfasern und Kollagenbündeln, die die Sinusgefäße ummauern. Diese sind stark ektatisch, ihre Wand ist sklerosiert und intrasinusoidale Erythro- und Megakaryozytopoiese ist zu sehen. Bei der Osteomyelosklerose zeigen die Sinus eine topographische Beziehung zu dem neugebildeten Geflechtknochen.

Ein Vergleich der Anzahl der Sinus mit den Sinusvolumina, wie sie in Tabelle 11 veranschaulicht sind, gibt Aufschluß über die Weite der Gefäße. Bei der Polycythaemia vera geht die Vermehrung der Sinusquerschnitte mit der Zunahme des durchschnittlichen Sinusvolumens einher. Dies verdeutlicht die gleichzeitige Sinusektasie.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie ergeben sich umgekehrte Verhältnisse: Einer Abnahme der Sinusquerschnitte entspricht eine Verminderung der Sinusvolumina, die besonders bei der granulozytischen Strukturform signifikant ist. Bei dieser verdeutlicht der Mittelwert von nur 3.4 % Sinusvolumen das Überwiegen von besonders engen und feinen Sinuskapillaren.

Die megakaryozytäre Proliferation ergibt bei leichter Zunahme der Querschnitte ebenfalls eine leichte Steigerung des mittleren Sinusvolumens.

Das Myelofibrose-Osteomyelosklerose Syndrom ist durch eine starke Sinusektasie gekennzeichnet. Diese kommt in der Zunahme des durchschnittlichen Sinusvolumens, bei gleichzeitiger leichter Abnahme der Querschnitte, zum Ausdruck.

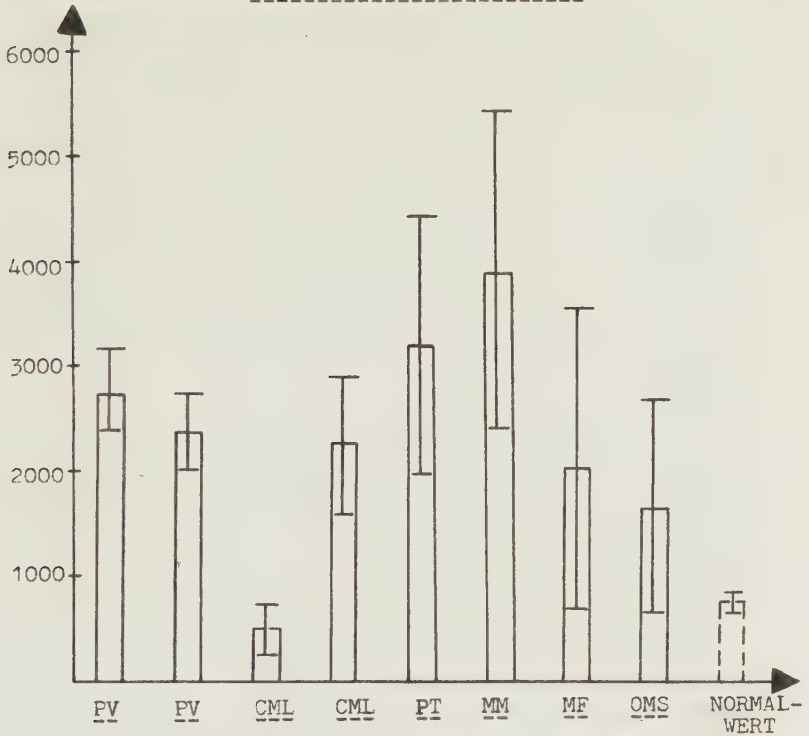
Bei allen untersuchten Krankheitsgruppen ist eine räumliche Zuordnung von Erythro- und Megakaryozytopoiese zu den Marksinus zu sehen.

Qualitative Veränderungen der Sinusgefäße finden sich in Form der bereits beschriebenen Sinusektasie und -sklerose in über 80 % der Myelofibrose-Osteomyelosklerosefälle und in etwa 30 % der Polycythaemia verafälle. Außerdem ist bei der Polycythaemia vera und der megakaryozytären Myelose eine Vermehrung perisinuöser Mastzellen in etwa 20 % zu sehen.

2.5 Megakaryozyten

Die Zählung der Megakaryozyten in unseren Präparaten hat den Zweck, eventuell selbständige Beziehungen zwischen der Megakaryozytenvermehrung und den Knochenmarkgefäßen nachzuweisen. Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt die unterschiedliche Dichte der Megakaryozyten bei den untersuchten Krankheitsgruppen.

Tabelle 12: Megakaryozyten pro 100 mm²



	PV	PV	CML	CML	PT	MM	MF	OMS	NORMAL-WERT
	ERY-GRAN MEGA	ERY-MEGA	GRAN	GRAN MEGA					
Mittelw.	2799	2447	517	2308	3264	3999	2172	1708	759
Stand.abw.	348	359	244	662	1240	1544	1441	1031	73
Median	2712	2424	461	2210	2990	3679	1788	1762	
Max.	3966	3277	1053	3383	7140	7826	5187	3471	
Min.	2237	1842	234	1339	1607	2249	351	260	

Aus Tabelle 12 ist zu ersehen, daß sich erwartungsge-
mäß bei den megakaryozytären Myelosen die höchsten Wer-
te ergeben. Bei den polycythaemischen Strukturformen
zeigt die klassische Form die höhere Megakaryozyten-
dichte. Die rein granulozytische Form der chronischen
Myelose ist durch fast völliges Fehlen der Megakaryozy-
ten gekennzeichnet, während bei der granulozytisch-
megakaryozytischen Proliferation eine Vermehrung atypi-
scher und besonders kleiner Megakaryozyten kennzeich-
nend ist. Beim Myelofibrose-Osteomyelosklerose Syndrom
finden sich Haufen nekrotischer oder unreifer Megakaryo-
zyten um die sklerosierten Sinusufer oder innerhalb des
Lumens.

Bei allen Krankheitsgruppen mit hoher Megakaryozyten-
dichte findet sich auch eine Vermehrung der Sinusgefäße.
Auffällig, daß besonders eine reife Megakaryozytopoiese
mit einer Vermehrung der Sinusquerschnitte korreliert,
während die unreife Form immer eine niedrigere Sinus-
anzahl zeigt. Die kleinste Sinusanzahl findet sich
bei fehlender Proliferation der Megakaryozyten und
der Erythrozyten, aber gleichzeitiger starker Proli-
feration der Granulopoiese.

Reife Megakaryozyten, die zum Teil in das Sinuslumen
einwandern und Plättchen abgeben, werden bevorzugt bei
den Polycythaemien und der reifzelligen megakaryozytären
Myelose gesehen. Dislozierte Blutplättchen und Nekrose-
formen ohne Anschluß an das Sinuslumen dagegen bevor-
zugt beim Myelofibrose-Osteomyelosklerose Syndrom.

2.6 Übersichtstabelle

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt eine Zusammenfassung
der Mittelwerte und der Standardabweichungen der ver-
schiedenen Gefäßtypen und der Megakaryozyten in den
untersuchten Krankheitsgruppen.

Tabelle 13: Übersichtstabelle (Werte pro 100 mm² bzw. Vol%)

	POLYCYTHÄM. ERY-GR-MEG	POLYCYTHÄM. ERY-MEG	CHRONMYELO. GRA	CHRONMYELO. GRA-MEG	PRIMITHROM. MEG	MEGA-MYEL. MEG	MYELOFIBROS.	OSTEOMYELOF.	NORMALWERT
ARTERIEN	$\bar{x}$ 2,0 s $\pm 1,6$	3,0 $\pm 1,2$	3,6 $\pm 1,5$	3,6 $\pm 1,3$	7,8 $\pm 4,8$	7,8 $\pm 5,0$	8,4 $\pm 5,2$	9,3 $\pm 3,3$	3,0 $\pm 2,0$
ARTERIOLEN	$\bar{x}$ 4,0 s $\pm 2,0$	3,8 $\pm 1,9$	5,2 $\pm 2,5$	3,0 $\pm 1,8$	5,4 $\pm 2,9$	6,2 $\pm 2,8$	6,1 $\pm 3,2$	5,8 $\pm 3,0$	2,6 $\pm 2,1$
ART.KAPILL.	$\bar{x}$ 2,01 s $\pm 0,92$	2,16 $\pm 0,81$	8,93 $\pm 1,58$	6,43 $\pm 1,88$	5,04 $\pm 2,08$	6,57 $\pm 2,14$	12,93 $\pm 4,83$	13,62 $\pm 4,05$	10,1 $\pm 5,8$
SINUS	$\bar{x}$ 2,987 s $\pm 1,026$	2,169 $\pm 1,18$	12,52 $\pm 2,00$	1,582 $\pm 3,07$	2,245 $\pm 5,77$	1,813 $\pm 3,12$	1,816 $\pm 4,53$	1,604 $\pm 4,24$	1,700 $\pm 9,80$
SINUSVOL. %	$\bar{x}$ 9,9 s $\pm 2,4$	8,0 $\pm 2,6$	3,4 $\pm 0,7$	5,3 $\pm 1,1$	7,6 $\pm 2,6$	7,0 $\pm 1,4$	6,1 $\pm 1,6$	6,1 $\pm 2,1$	4,5 $\pm 2,1$
MEGAKARYOZ.	$\bar{x}$ 27,99 s $\pm 3,48$	24,47 $\pm 3,59$	5,17 $\pm 2,44$	2,308 $\pm 6,62$	3,264 $\pm 12,40$	3,999 $\pm 15,44$	2,172 $\pm 14,41$	1,708 $\pm 10,31$	7,59 $\pm 7,3$

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

Wie aus der Übersichtstabelle (Tab.13) ersichtlich wird, zeigen die verschiedenen Untergruppen der myeloproliferativen Erkrankungen unterschiedliche Gefäßmuster und Megakaryozytenzahlen.

Die beiden Untergruppen der Polycythaemia vera sind vor allem durch eine große Sinusgefäß- und Megakaryozytenanzahl gekennzeichnet, die jeweils bei der trilinearen Strukturform am größten ist. Der Vermehrung der Sinus entspricht auch die Vergrößerung des Sinusvolumens. Die Anzahl der Arteriolen und arteriellen Kapillaren ist in beiden Gruppen etwa doppelt so groß wie normal, während die Arterienanzahl im Normbereich liegt.

Die chronische myeloische Leukämie ist gekennzeichnet von einer starken Vermehrung der arteriellen Kapillaren, die in der granulozytischen Strukturform am deutlichsten ist. Auch die Arteriolen sind in dieser Strukturform vermehrt, während sich die Arterienzahlen bei beiden Gruppen im Normbereich befinden. Die Sinusgefäßdichte liegt in beiden Gruppen deutlich unter dem Normalwert. Auffallend ist die Verringerung der Megakaryozytenzahlen in der granulozytischen Strukturform gegenüber der starken Vermehrung in der Mischstrukturform.

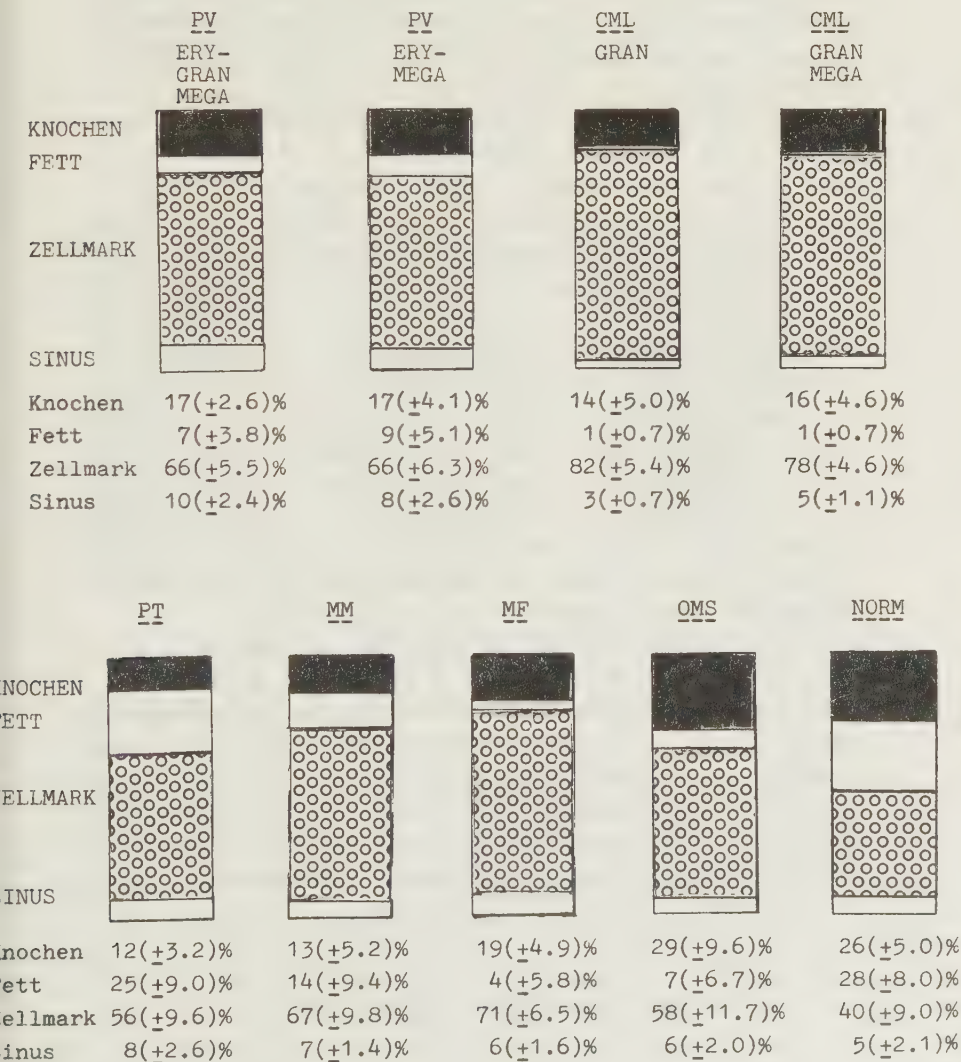
In beiden Gruppen der megakaryozytären Myelose sind die arteriellen Gefäße vermehrt, wobei jeweils die unreifzelligere Struktur die höheren Werte aufweist. Die Sinusgefäßzahlen liegen in der reifzelligen Strukturform deutlich über der Norm, während die unreifzelligere Strukturform nur Werte knapp oberhalb des Normalwertes aufweist. Die Megakaryozyten sind in beiden Gruppen deutlich vermehrt.

Auch bei den fibrosierenden Knochenmarksprozessen sind die arteriellen Gefäße deutlich vermehrt, während die Sinusgefäßzahlen um den Normwert schwanken. Sowohl bei der MF als auch bei der OMS sind die Megakaryozyten deutlich vermehrt.

2.7 Volumenverteilung

Die Abbildung 2 zeigt die unterschiedlichen Volumenanteile von Knochen, Fettmark, Sinusgefäßen und Zellmark in den untersuchten Gruppen.

Abb. 2:



Die in Abbildung 2 aufgeführten Schemata veranschaulichen die Mittelwerte der einzelnen Volumina. Volumenmäßig nicht ins Gewicht fallende Anteile, wie etwa Osteoid und arterielle Gefäße, sind in den jeweiligen Gruppen Knochen und Zellmark enthalten.

Die Polycythaemia vera-Gruppen und die chronische myeloische Leukämie-Gruppen zeigen gemeinsam eine Rarefizierung der Knochenstruktur, die bei der chronischen myeloischen Leukämie stärker ausgeprägt ist. Auffällige histologische Unterscheidungskriterien sind die Sinushyperplasie bei den Polycythaemien, sowie das fast völlige Fehlen von Fettgewebe bei den chronischen Myelosen.

Auch die megakaryozytäre Proliferation geht mit einer Verminderung des Knochenvolumens einher. Die reifzellige Form (PT) zeigt einen sehr hohen Fettgewebsanteil, sowie eine stärkere Sinushyperplasie, als die unreifzelligere Strukturform (MM).

Das wesentliche Unterscheidungskriterium des Myelofibrose-Osteomyelosklerose Syndroms ist der Nachweis von Geflechtknochenneubildung bei der Osteomyelosklerose. Er nimmt häufig bis zur Hälfte des gemessenen Knochenvolumens ein. Die nur geringe osteoblastische Knochenumbauteigerung bei der Myelofibrose spiegelt sich in dem relativ normalen Knochenvolumen wieder. Nicht eine myeloische Proliferation, sondern grobsträhnige Faservermehrung ist die Ursache des erhöhten Zellmarkvolumens bei der Myelofibrose.

Insgesamt ergibt sich für alle myeloproliferativen Krankheitsgruppen eine Vermehrung des Zellmarkvolumens, die Ausdruck der myeloischen Proliferation ist. Der Fettgewebsanteil ist bei allen Gruppen vermindert. Weiterhin ist, mit Ausnahme der Osteomyelosklerose, eine Rarefizierung der Knochenstruktur zu erkennen. Der Sinusvolumenanteil schwankt sehr stark, er erreicht höchste Werte bei den Polycythaemien und kleinste Werte bei den chronischen Myelosen.

3. Gefäßveränderungen bei unterschiedlichen Fibrosegraden

Das Myelofibrosesyndrom zeigt unterschiedliche Fibrosierungsstadien. Diese reichen von einem zarten, unterschiedlich dichten Retikulinfasernetz bis zu einem grobsträhnigen Filzwerk. Jedes Stadium zeigt ein eigenes Gefäßmuster. Im folgenden sind die Gefäßveränderungen entsprechend dem Fibrosegrad aufgeführt (Abb. 3, 4, 5; Tab. 14).

Folgende drei Stadien werden untersucht:

Abb. 3



FIBROSEGRAD 1



FIBROSEGRAD 2



FIBROSEGRAD 3

8° = Granulozytopoese

⋈ = Erythrozytopoese

● = Megakaryozytopoese

— = Gefäße

GRAD 1: Zelldichtes Mark, geringer Fibrosegrad, zartes Retikulinfasernetz (Retikulumsklerose)

GRAD 2: Zellinseln erhalten, mäßig gesteigerter Fibrosegrad, dichteres Fasernetz (Herdförmige Kollagenfibrose)

GRAD 3: Leeres Mark, extremer Fibrosegrad, dichtes grobsträhniges Fasernetz (Diffuse Kollagenfibrose)

Tab.14:Gefäßveränderungen entsprechend dem Fasergrad

(n=6 pro Fasergrad, Werte pro 100 mm² bzw. Vol%)

	ARTERIEN	ARTERIOLEN	ART.KAPILL.	SINUS	SINUSVOL%	MEGAK.
GRAD 1	$\bar{x}$ 6,0 s $\pm$ 3,2	5 2 $\pm$ 4 3	8 5 6 $\pm$ 1 8 0	2 2 0 6 $\pm$ 2 9 3	6,6 $\pm$ 1,4	3 2 3 $\pm$ 1 1 7
GRAD 2	$\bar{x}$ 10,0 s $\pm$ 3,6	8 0 $\pm$ 1 5	1 2 5 0 $\pm$ 2 5 4	1 8 8 9 $\pm$ 3 0 9	6,5 $\pm$ 1,6	2 4 6 $\pm$ 1 5 7
GRAD 3	$\bar{x}$ 10,0 s $\pm$ 7,6	6 5 $\pm$ 2 7	1 8 3 7 $\pm$ 4 2 9	1 3 0 0 $\pm$ 2 7 6	5,2 $\pm$ 1,7	7 6 $\pm$ 3 2

$\bar{x}$ =Mittelwert
s=Stand.abw.

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen die Abhängigkeit von arteriellen Kapillaren und Sinus (Abb.4), sowie der Megakaryozyten (Abb.5) von dem Fibrosegrad des Marks.

Abb. 4

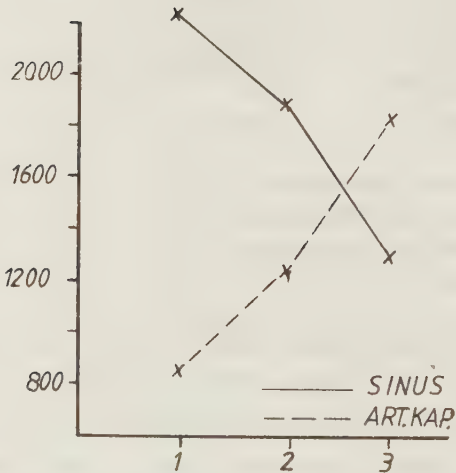
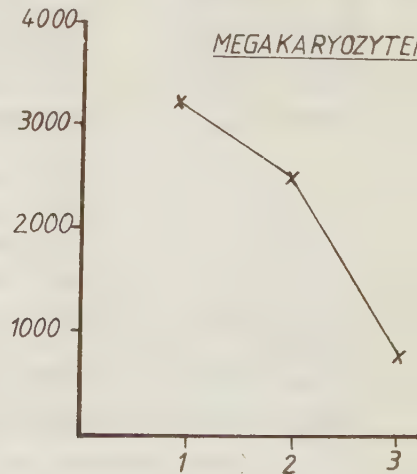


Abb. 5



FIBROSEGRAD

FIBROSEGRAD

Bei zunehmendem Fibrosierungsgrad nimmt die Anzahl der Sinus ab, während die arteriellen Kapillaren zunehmen. Gleichzeitig wird durch das dichte Fasernetz die Megakaryozytopoese verdrängt. Diese ist häufig nur noch innerhalb der Sinuslumina anzutreffen. Der schwindenden Anzahl der Sinusgefäße steht eine nur geringe Abnahme der Sinusvolumina gegenüber. Dies entspricht der zunehmenden Ektasie bei höherem Fibrosegrad.

4. Unterschiede der Mikrozirkulation am Endost gegenüber dem Markzentrum.

Bei 20 Präparaten der chronischen myeloischen Leukämie wird untersucht, ob es quantitative Unterschiede der Mikrozirkulation am Endost gegenüber dem Markzentrum gibt. Es werden je 10 Präparate der granulozytischen Strukturform und je 10 Präparate der granulozytisch-megakaryozytischen Strukturform untersucht. Zur Auszählung kommen dabei nur die arteriellen Kapillaren und die Sinusgefäße. Aufgrund der engen topographischen Grenzen können die Werte nur auf 1 mm^2 Markfläche berechnet werden (Tab. 15, Abb. 6).

Tabelle 15:

	GRAN		GRAN - MEGA	
	ENDOST	ZENTRUM	ENDOST	ZENTRUM
ART. KAPILL.	$\bar{x}$ 9.3	8.1	6.5	5.8
	s 2.5	1.5	1.9	1.8
SINUS	$\bar{x}$ 11.1	13.0	15.0	17.5
	s 2.4	1.6	3.7	1.9

$\bar{x}$ =Mittelwert
s=Stand.abw.
Werte pro 1 mm^2

Abb. 6:

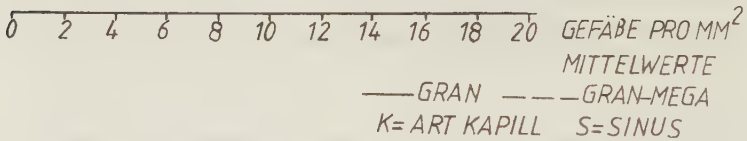
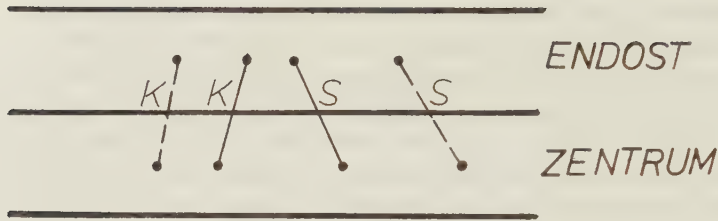


Abbildung 6 veranschaulicht die in Tabelle 15 aufgeführten Ergebnisse. Bei beiden Strukturformen der chronischen myeloischen Leukämie ist die arterielle Kapillardichte am Endost größer als im Markzentrum. Für die Sinuskapillaren gelten umgekehrte Verhältnisse, ihre Gefäßdichte ist im Markzentrum am größten. Die jeweiligen Unterschiede zwischen beiden Strukturformen entsprechen ihren bereits erwähnten charakteristischen Gefäßmustern.

5. Korrelation der Gefäße mit histologischen und klinischen Variablen

Es wird untersucht, welche Abhängigkeiten zwischen den Gefäßen des Knochenmarks und den histologischen bzw. klinischen Variablen bestehen. Dabei werden zunächst die Korrelationen aller myeloproliferativen Krankheiten besprochen. Die wichtigsten Korrelationen sind in zweidimensionalen Punktediagrammen (Plots) veranschaulicht. Angeschlossen ist eine Übersichtstabelle mit einer Bewertung der Korrelationen (Tab. 16, Abb. 15).

In dieser Übersichtstabelle sind auch die Korrelationen für die verschiedenen Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms enthalten. Diese zeigen im wesentlichen dasselbe Verhalten wie die Gesamtheit der Myeloproliferation, einige auffällige Unterschiede müssen jedoch gesondert erwähnt werden.

5.1 Korrelation der arteriellen Kapillaren mit histologischen und klinischen Variablen

Die folgenden zweidimensionalen Punktediagramme veranschaulichen die Korrelationen der arteriellen Kapillaren im Knochenmark mit den folgenden klinischen und histologischen Variablen:

- Knochenvolumen (Abb. 7)
- Leukozyten im peripheren Blut (Abb. 8)
- Thrombozyten im peripheren Blut (Abb. 9)
- Megakaryozyten im Knochenmark (Abb. 10)

Es werden die Werte von allen myeloproliferativen Krankheitsgruppen analysiert.

5.1.1 Korrelation arterielle Kapillaren - Knochenvolumen

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 160

Korrelation: 0.4525

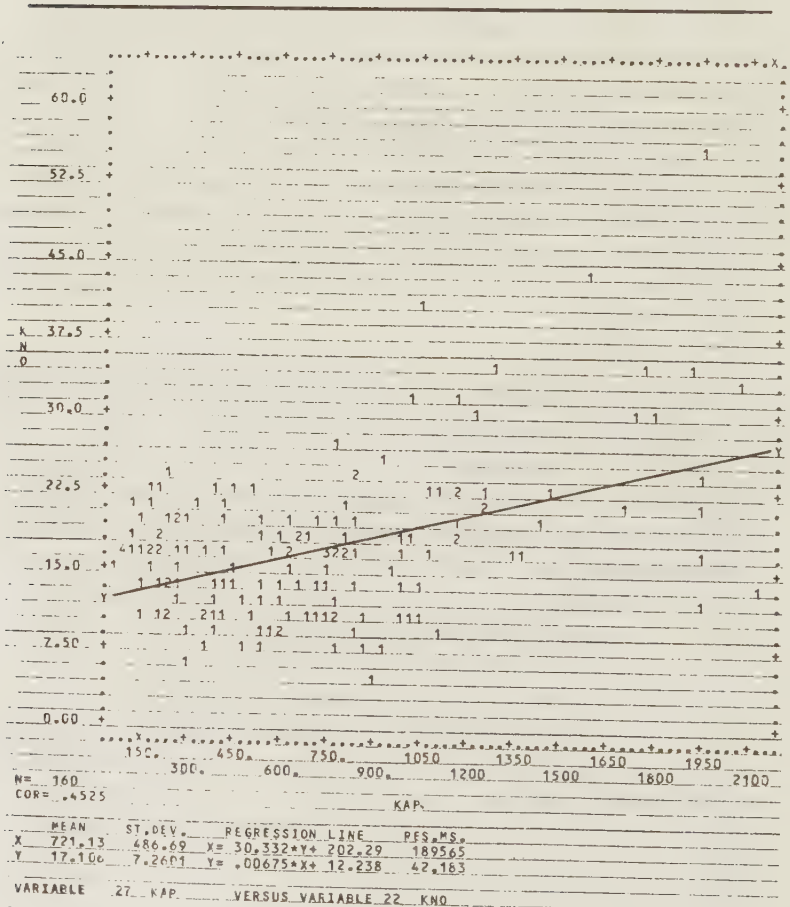


Abb. 7

5.1.2 Korrelation arterielle Kapillaren - Leukozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 158

Korrelation: 0.0248

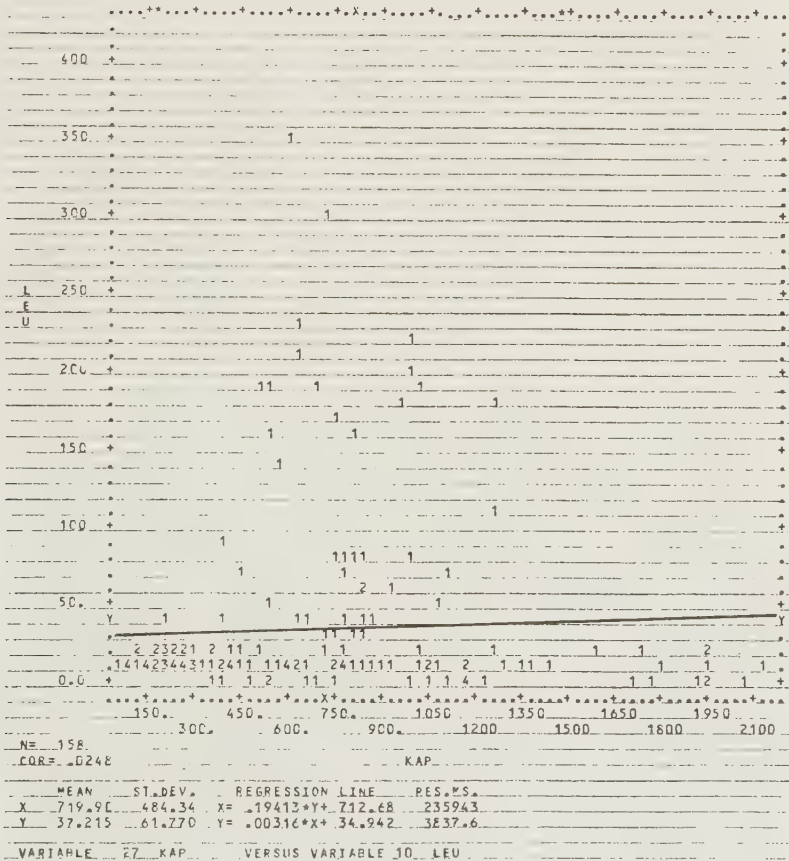


Abb. 8

5.1.3 Korrelation arterielle Kapillaren - Thrombozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 157

Korrelation: - 0.3497

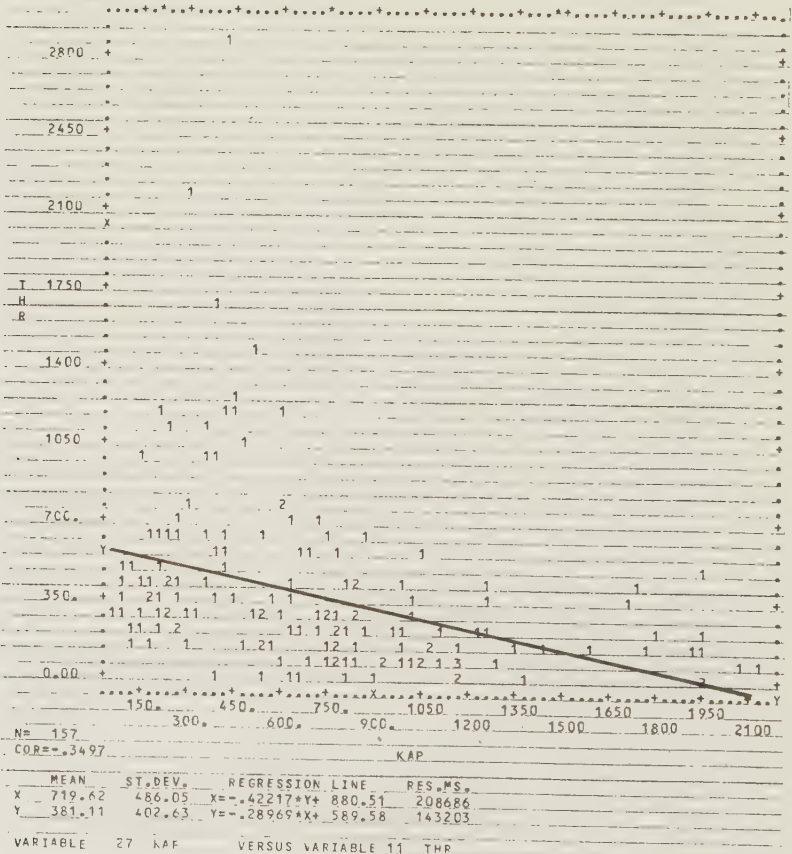


Abb. 9

5.1.4 Korrelation arterielle Kapillaren - Megakaryozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 160

Korrelation: - 0.3656

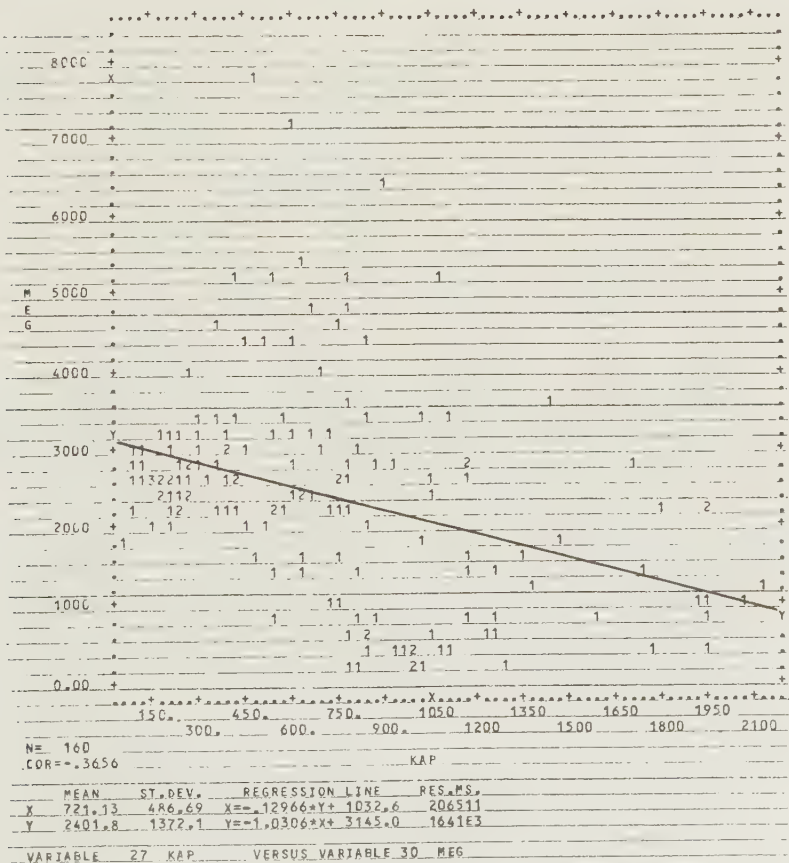


Abb. 10

Nach den vorausgehenden Diagrammen ergeben sich für die arteriellen Kapillaren folgende Abhängigkeiten bei der Gesamtheit der myeloproliferativen Erkrankungen:

Die arteriellen Kapillaren zeigen eine positive Korrelation zum Knochenvolumen (Abb. 7). Die Neubildung von Knochen ist von einer ausreichenden arteriellen Kapillardichte abhängig.

Zwischen Leukozytenzahl im peripheren Blut und Kapillardichte ergibt sich eine stochastische Unabhängigkeit (Abb. 8). Somit kann keine Abhängigkeit zwischen beiden Variablen festgestellt werden.

Eine negative Korrelation liegt zwischen den arteriellen Kapillaren und den Thrombozyten im peripheren Blut (Abb. 9), sowie den Megakaryozyten im Knochenmark (Abb. 10), vor. Mit zunehmender Kapillardichte nehmen sowohl die Megakaryozyten, als auch die Thrombozyten ab.

5.2 Korrelation der Sinusgefäße mit histologischen und klinischen Variablen

Die folgenden zweidimensionalen Punktediagramme veranschaulichen die Korrelationen der Sinusgefäße im Knochenmark mit den folgenden histologischen und klinischen Variablen:

Sinusvolumen (Abb. 11)

Leukozyten im peripheren Blut (Abb. 12)

Thrombozyten im peripheren Blut (Abb. 13)

Megakaryozyten im Knochenmark (Abb. 14)

Es werden Werte von allen untersuchten myeloproliferativen Krankheitsgruppen analysiert.

5.2.1 Korrelation Sinus - Sinusvolumen

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 160

Korrelation: 0.7193

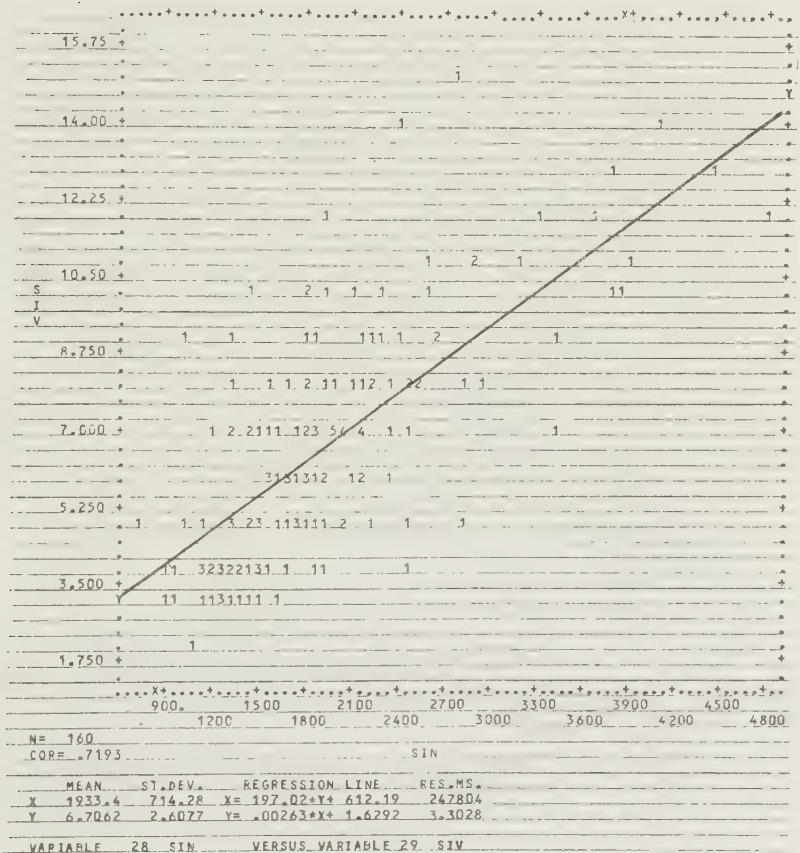


Abb. 11

5.2.2 Korrelation Sinus - Leukozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 158

Korrelation: - 0.2653

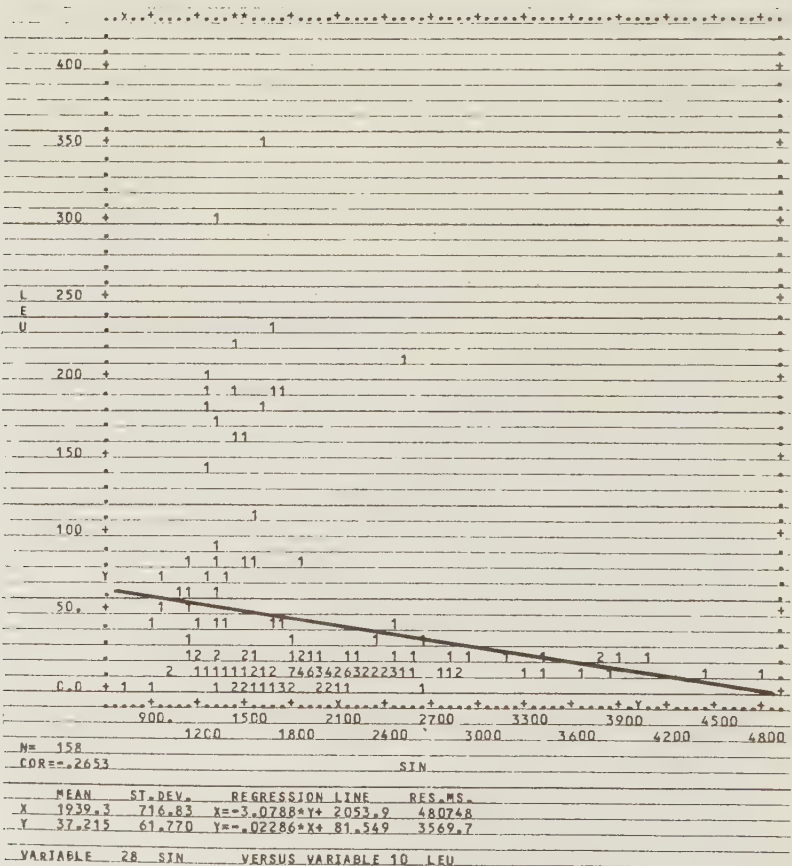


Abb. 12

5.2.3 Korrelation Sinus - Thrombozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 157

Korrelation: 0.2034

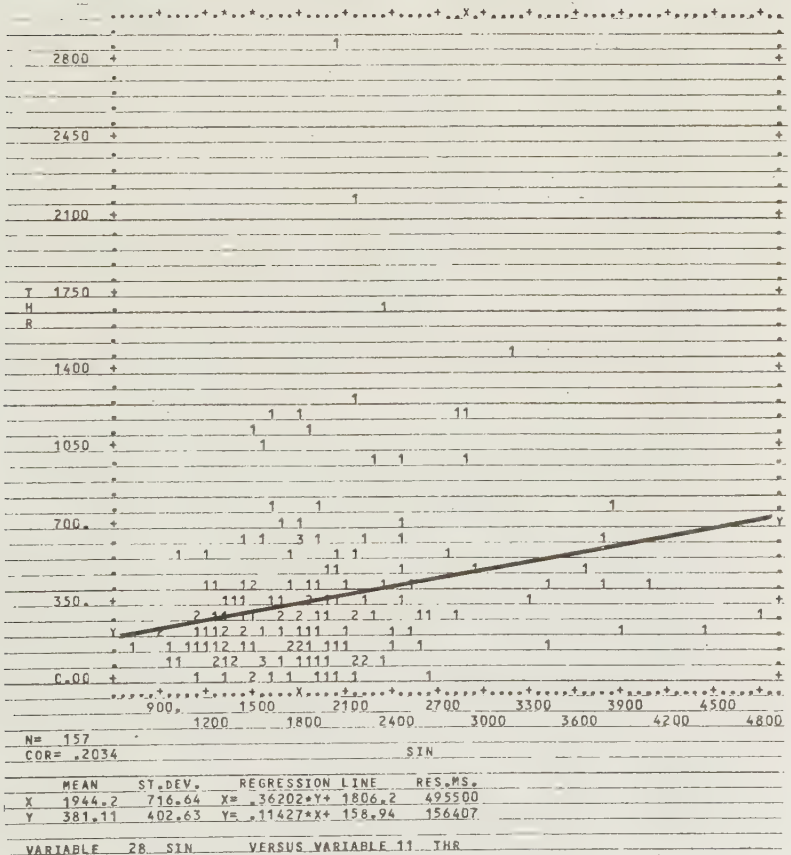


Abb. 13

5.2.4 Korrelation Sinus - Megakaryozyten

Krankheitsgruppen: Alle myeloproliferativen Erkrankungen

Patientenanzahl: 160

Korrelation: 0.3770

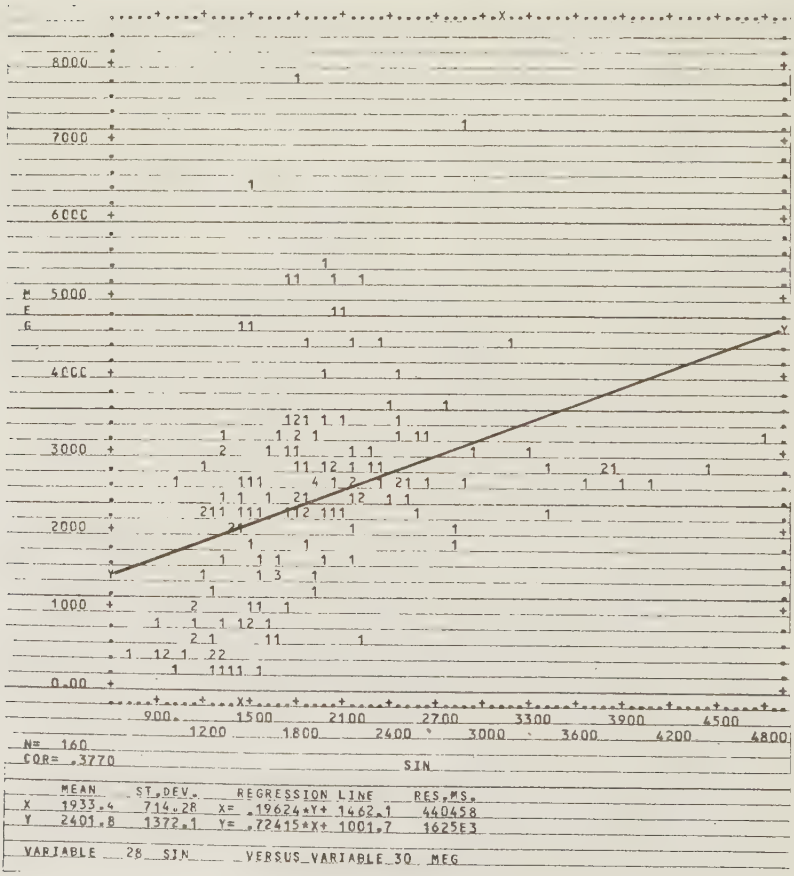


Abb. 14

Nach den vorausgegangenen Diagrammen ergeben sich für die Sinusgefäße im Knochenmark folgende Abhängigkeiten bei der Gesamtheit der myeloproliferativen Erkrankungen:

Es besteht eine starke positive Korrelation zum Sinusvolumen (Abbildung 11). Die Zunahme der Gefäßdichte spiegelt sich auch in einer Gesamtvolumenvergrößerung der Sinus wieder.

Die Leukozytenzahlen im peripheren Blut nehmen mit zunehmender Sinuszahl ab (Abbildung 12), es besteht eine negative Korrelation. Allerdings ist diese Korrelation nicht signifikant.

Die Thrombozyten im peripheren Blut korrelieren schwach positiv mit den Sinusgefäßen (Abbildung 13). Ihre Zunahme ist von einer ausreichenden Anzahl Sinusgefäßen im Knochenmark abhängig.

Dem entspricht auch die positive Korrelation der Sinus mit der Megakaryozytenanzahl im Knochenmark (Abbildung 14).

Die Proliferation der Megakaryozytopoiese ist von einer zunehmenden Sinushyperplasie begleitet.

5.3 Übersichtstabelle und Bewertung der Korrelationen

Nachfolgend eine Übersichtstabelle (Tabelle 16) der ermittelten Korrelationen von arteriellen Kapillaren und Sinus mit histologischen und klinischen Variablen. Die erste Zeile enthält jene Korrelationen, wie sie für die Gesamtheit der myeloproliferativen Erkrankungen ermittelt und bereits besprochen wurde. Die folgenden Zeilen dann eine Auflistung der Korrelationen in den einzelnen Untergruppen. Die Bewertung der Korrelationen in Abbildung 15 ist in dem Abschnitt Methoden (4.3) beschrieben.

Tabelle 16: Übersichtstabelle der Korrelationskoeffizienten r

	KAP- MEGA	KAP- KNO	KAP- LEU	KAP- THR	KAP- ZEL	SIN- SIV	SIN- MEGA	SIN- KNO	SIN- LEU	SIN- THR	SIN- ZEL	SIV- KNO	SIV- ZEL	MEGA- THR	MEGA- KNO
GESAMT	-0,37	0,45	0,02	-0,35	0,00	-0,45	0,72	0,38	-0,12	-0,27	0,20	0,00	-0,44	0,28	-0,27
PV	0,13	0,10	0,20	0,18	0,10	-0,20	0,51	0,18	-0,24	0,09	-0,14	0,00	-0,40	-0,08	-0,14
ERY-GRAMEG	0,19	-0,16	0,21	0,18	0,39	-0,12	0,66	-0,05	-0,12	0,25	-0,07	-0,15	-0,20	0,10	-0,55
ERY-MEG	0,19	0,27	0,19	0,14	-0,11	-0,41	-0,02	-0,02	-0,34	0,19	0,07	0,23	-0,60	-0,03	0,26
CML	-0,59	-0,06	0,01	-0,41	0,14	-0,19	0,73	0,53	0,19	0,26	0,45	0,12	-0,32	0,57	0,15
GRA	-0,46	0,18	0,48	0,05	-0,17	0,11	0,04	0,03	0,24	0,45	0,23	0,14	-0,24	0,59	0,16
GRA-MEG	-0,12	0,03	0,00	-0,21	-0,04	0,25	0,79	0,16	-0,04	0,05	0,18	-0,14	0,02	-0,12	0,28
PT+MM	0,03	0,22	-0,38	-0,49	0,16	-0,09	0,58	0,09	-0,11	0,17	0,27	0,31	-0,27	-0,06	-0,20
PT	0,06	0,24	-0,43	-0,45	-0,21	0,25	0,72	0,39	0,25	-0,17	-0,08	0,11	-0,23	0,38	0,33
MM	-0,16	0,23	0,08	-0,46	0,18	-0,26	0,10	0,05	-0,27	-0,06	-0,38	0,29	-0,30	-0,08	-0,49
MF+OMS	-0,45	0,30	-0,31	-0,09	-0,23	-0,40	0,59	0,55	-0,21	0,18	0,12	0,25	0,00	-0,14	0,27
MF	-0,60	0,16	-0,44	-0,54	0,00	-0,63	0,66	0,61	-0,11	0,38	0,29	0,15	0,06	-0,10	0,52
OMS	-0,19	0,45	-0,09	0,47	-0,45	-0,11	0,57	0,43	-0,09	-0,10	0,00	0,14	0,00	-0,21	-0,39

Abb. 15: Bewertung der Korrelationen von arteriellen Kapillaren und Sinus in allen Gruppen

ART.KAP.	zu	SINUS
--	MEGAKARYOZYTEN	++
++	KNOCHENVOLUMEN	-
Ø	ZELLVOLUMEN	-
Ø	LEUKOZYTEN	--
--	THROMBOZYTEN	+
Ø	SINUSVOLUMEN	+++

Die in der Übersichtstabelle (Tab. 16) aufgeführten Korrelationen für die verschiedenen Gruppen des myeloproliferativen Syndroms zeigen im wesentlichen dasselbe Verhalten wie die Gesamtheit der Myeloproliferation. Einige auffällige Unterschiede müssen jedoch noch gesondert erwähnt werden:

Die positive Korrelation der arteriellen Kapillaren zum Knochenvolumen ist besonders bei der MF und OMS ausgeprägt. Die für alle Gruppen ermittelte Unabhängigkeit zwischen arteriellen Kapillaren und Leukozyten gilt für die megakaryozytische Proliferation, sowie die fibrosierenden Markprozeße nicht. Hier ergeben sich negative Korrelationen. Die arteriellen Kapillaren und das Zellvolumen sind im allgemeinen unabhängig, mit Ausnahme bei der klassischen Strukturform der PV und der OMS. Bei diesen beiden Gruppen zeigt sich eine deutliche reziproke Unabhängigkeit. Bei den Korrelationen der Sinus muß bei den Untergruppen besonders erwähnt werden, daß die zunehmende Ektasie der Sinusgefäße bei der MF und OMS sich auch in einem kleineren

Korrelationskoeffizienten zwischen Sinus und Sinusvolumen, als bei den anderen Gruppen, niederschlägt. Weiterhin ergibt sich, daß nur eine ausreifende Megakaryozytopoiese (PT) gute positive Korrelationen zu den Sinus zeigt, während die unreifere Strukturform (MM) stochastische Unabhängigkeit zeigt. Sinus und Zellvolumen zeigen nur schwache negative Abhängigkeit, die besonders bei der MM und der granulozytischen Strukturform der CML ausgebildet ist. Das Sinusvolumen zeigt insgesamt stochastische Unabhängigkeit zum Zellvolumen, jedoch liegt bei der PT und MM eine deutlich positive Korrelation vor. Sinusvolumen und Zellvolumen sind stark reziprok abhängig.

6. Korrelation der Megakaryozyten mit den Thrombozyten und dem Knochenvolumen

Die Ermittlung der Korrelation zwischen Megakaryozyten und den Thrombozyten im Blut, sowie dem Knochenvolumen hat den Zweck, eventuelle Beziehungen zwischen diesen Variablen zu ermitteln. Diese Korrelationen ergänzen auch die bereits ermittelten Abhängigkeiten der Megakaryozyten von den Knochenmarksgefäßen.

Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, steigt die Anzahl der Thrombozyten im Blut bei zunehmender Megakaryozytendichte im Knochenmark an. Dies gilt in besonderem Maße für die CML und die MF. Neben der Sinusgefäßdichte (Abb. 13) beeinflusst auch die Megakaryozytendichte des Knochenmarks die Anzahl der Plättchen.

Zwischen Megakaryozyten und dem Knochenvolumen ergibt sich ein negativer Korrelationsfaktor: Bei zunehmender Megakaryozytendichte nimmt das Knochenvolumen ab.

E) Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden folgende Gegenstände untersucht:

1. Gefäßveränderungen als strukturelle Charakteristik der verschiedenen Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms.
2. Beziehungen der Gefäße zu den zellulären Elementen des Knochenmarks.
3. Unterschiede der Gefäßversorgung am Endost im Vergleich mit dem Markzentrum.
4. Die Rolle der Knochenmarksgefäße bei der Entstehung der Fibrose.
5. Beziehung der Vaskularisation des Knochenmarks zur Pathogenese des myeloproliferativen Syndroms.

Zu 1) :

Die aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß den verschiedenen Krankheiten des myeloproliferativen Syndroms ein durchaus unterschiedliches Gefäßmuster eigen ist. Geschlechtsspezifische Veränderungen waren nicht auffällig. Die quantitative Versorgung des Knochenmarks durch Arterien unterliegt keinen größeren Schwankungen. Eine gleichmäßige, von der Proliferation der Myelopoiese unabhängige, Blutversorgung der Markhöhle scheint gewährleistet zu sein. Charakteristische Unterschiede finden sich erst im Mikrovaskularbereich.

Die histologische Einteilung nach den proliferierenden Zellreihen, deren klinisch-prognostische Bedeutung von anderen Autoren herausgestellt wurde (3,4,23), zeigt folgende charakteristische Beziehung zu der Gefäßversorgung:

1. Die klassische Form der Polycythaemia vera, mit der Proliferation aller drei myeloischen Reihen, zeigt eine ausgeprägte Hypervaskularisation der Endstrombahn durch die Marksinus, die bei der erythrozytisch-megakaryozytischen Strukturform deutlich geringer ist. Die von Burkhardt (11) vorgeschlagene histologische Beurteilung der Polycythaemia vera kann dadurch ergänzt werden.
2. Bei der chronischen myeloischen Leukämie finden sich ähnliche Verhältnisse für die arteriellen Kapillaren. Die hochgradig gesteigerte Granulozytopoiese geht mit einer extremen Vermehrung der arteriellen Kapillaren und geringen Verminderung der Marksinus einher. Bei zusätzlicher Proliferation der Megakaryozyten ist die Kapillarvermehrung geringer, die Zahl der Sinus aber größer. Diese Befunde differenzieren die Ergebnisse von Demmler (29), der bei den chronischen Myelosen eine allgemeine arterielle Hyperkapillarisation

find, ohne die verschiedenen Untergruppen genauer zu analysieren.

3. Die reifzelligen und unreifzelligen Vertreter der megakaryozytischen Proliferation unterscheiden sich durch ein entgegengesetztes Verhalten von arteriellen Kapillaren und Sinus. Dabei dominiert bei der reifzelligen Form die Vermehrung der Sinus. Bei der unreifzelligen megakaryozytären Myelose finden sich dagegen vermehrt arterielle Kapillaren. Beziehungen zwischen der primären Thrombozythämie und der Polycythaemia vera (3,4) bestehen nach unseren Beobachtungen auch hinsichtlich der Kapillarisierung.
4. Die Vermehrung von retikulären und kollagenen Fasern beim Myelofibrose-Osteomyelosklerosesyndrom geht deutlich mit einer Zunahme der arteriellen Kapillaren, bei Abnahme des Sinusstrombettes, einher. Die verschiedenen Stadien der Fibrosierung zeigen dabei unterschiedliche Gefäßmuster. Hierdurch kann die von Georgii (38) vorgenommene histobiologische Stadieneinteilung nach dem Grad der Markfibrose bestätigt und ergänzt werden. Unsere Befunde zeigen in Übereinstimmung mit anderen Autoren (19,31), daß auch die Vaskularisation des Knochenmarks zur strukturellen Charakterisierung der myeloproliferativen Erkrankungen dienen kann. Auch differentialdiagnostische Hilfestellungen sind denkbar. So etwa bei der Abgrenzung der Polycythaemia vera von sekundären Polyglobulien, die keine extreme Vermehrung der Sinusgefäße zeigen (77).

Zu 2) :

Beziehungen zwischen Vaskularisation und myeloischem Parenchym sind schon in alten Beschreibungen von Rindfleisch (69), Pommer (66) und Röhlich (71) **rege** diskutiert worden. Erst neuere bioptische und histologische Methoden haben Möglichkeiten zur besseren Beschreibung dieser Zusammenhänge eröffnet. Besonders durch Burkhardt (6,9,10,14) und Demmler (28,29,31,32) ist der Zusammenhang zwischen Granulozytopoiese und arteriellen Kapillaren einerseits, sowie Erythrozytopoiese, Megakaryozytopoiese und Marksinus andererseits, herausgestellt worden. Die von uns aufgeführten Ergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang für das myeloproliferative Syndrom: Besonders in der Korrelation zwischen Megakaryozyten-dichte im Knochenmark und der Gefäßversorgung werden Beziehungen zwischen der myeloischen Proliferation und der Vaskularisation deutlich. Andere Autoren (14,17,46,58,61,70) haben die dominierende Rolle der Megakaryozyten als Charakteristikum der Myeloproliferation herausgestellt. Unsere Ergebnisse bestätigen, daß, mit Ausnahme der klassischen chronischen Myelose, allen untersuchten Krankheitsgruppen eine deutliche Megakaryozytenvermehrung im Knochenmark eigen ist. Höchste Werte bis zum 10 fachen der Norm ergeben sich dabei naturgemäß für die megakaryozytische Proliferation.

Burkhardt (9,14) hat genetische Beziehungen zwischen Megakaryozyten und Endothelzellen der Sinusgefäße unter abnormen Knochenmarksverhältnissen angenommen. Neuere elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen (31,32,37) haben eine quantitativ und morphologisch veränderte Megakaryozytopoiese entlang der Sinus bei der Myeloproliferation gezeigt. Unsere Befunde verdeutlichen, daß bei Krankheiten mit vermehrter und ausreifender Megakaryozytopoiese, wie Polycythaemia vera und **primärer Thrombo-**

zythämie, die Anzahl der Sinusgefäße vermehrt ist. Bei der unreifzelligen megakaryozytären Myelose ist dagegen die Sinusgefäßdichte geringer und die arteriellen Kapillaren sind deutlich vermehrt. Nicht die absolute Megakaryozytendichte des Knochenmarks korreliert demnach mit den Gefäßen, sondern der Reifegrad der Megakaryozytopoiese. Nur die reife Megakaryozytopoiese zeigt somit eine gute positive Korrelation mit den Sinusgefäßen. Auch die periphere Thrombozytenzahl ist bei Proliferation von reifen Megakaryozyten und Sinusvermehrung höher. Offensichtlich ist für die natürliche Funktion der Plättchenabgabe, neben einer reifen Megakaryozytopoiese, auch eine genügende Anzahl von Sinus notwendig.

Folgende Zusammenhänge wären also denkbar: Die überschüssige Proliferation der Megakaryozyten stimuliert die Vermehrung von Sinusgefäßen, um der natürlichen Aufgabe der Plättchenabgabe nachzukommen.

Zunahme der arteriellen Kapillaren geht andererseits mit einer Abnahme der Megakaryozyten einher. Die Stimulierung des Wachstums dieser Gefäße geht offensichtlich von einer anderen myeloischen Zellreihe aus. Besonders bei den granulozytären Myelosen wird die positive Korrelation zwischen Granulozytopoiese und arteriellen Kapillaren deutlich.

Die von Burkhardt (6) herausgestellte Beziehung zwischen Erythrozytopoiese und Marksinus und deren entwicklungsgeschichtliche Verknüpfung können wir am Beispiel der Polycythaemia vera belegen: Erythroblastische Proliferation zusammen mit Sinushyperplasie ist bei beiden untersuchten Strukturformen obligat. Für eine aktive Mitwirkung der Sinusendothelien an der Erythrozytopoiese liegen jedoch keine Beobachtungen vor.

Zu 3) :

Die herausgestellten Beziehungen zwischen myeloischem Parenchym und Vaskularisation können durch unsere zusätzlichen Befunde bei der chronischen myeloischen Leukämie ergänzt werden. Wir konnten zeigen, daß die Anzahl der arteriellen Kapillaren am Endost größer ist als im Markzentrum und daß für die Sinusgefäße umgekehrte Verhältnisse gelten.

Eine Erklärung für diese Befunde kann in der erwähnten Abhängigkeit der arteriellen Kapillaren von der Granulozytopoiese vermutet werden, die in der sogenannten endostnahen "Zellbildungszone" (81) heranreift. Bei der chronischen myeloischen Leukämie sieht man typischerweise breite Myeloblastensäume am Endost, die von feinen arteriellen Kapillaren durchzogen werden.

Gleichzeitig ergab sich aber auch eine Rarefizierung der Knochenbälkchen, so daß sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen überschießender Granulozytopoiese, Hyperkapillarisation und Knochenneubildung aufwirft. Bei gesteigerter Myelopoiese ist die vermehrte Kapillarisation vor allem durch die Versorgung der Markzellen in Anspruch genommen. Man findet dann Rarefizierung der Bälkchen mit nekrotischen Osteoklasten und Erweiterung der Markräume für die Expansion der Granulozytopoiese. Burkhardt (16) hat dazu den Begriff der "Suppressionsosteoporose" eingeführt. Es handelt sich um eine Konkurrenz zwischen Myelopoiese und Osteogenese, die zugunsten der Myelopoiese ausfällt. Die arteriellen Kapillaren scheinen aufgrund der zuvor skizzierten Beziehung zur Granulozytopoiese voll in der nutritiven Versorgung dieser Zellen aufzugehen.

Zu 4):

Das Myelofibrose-Osteomyelosklerosesyndrom erscheint aufgrund neuer histobiopischer Langzeituntersuchungen nicht als eigenständige Bindegewebswucherung, sondern als sekundäre Entwicklung auf dem Boden der Myeloproliferation (17,18). Dies geschieht am häufigsten bei einer Polycythaemia vera, gefolgt von der chronischen myeloidischen Leukämie und der megakaryozytären Myelose (3,4). Die Faserbildung zeigt eine auffällige Anordnung entlang der Gefäße, so daß hier an eine Beziehung zu denken ist.

Wir fanden bei Zunahme des Fasergehaltes im Knochenmark eine Steigerung der arteriellen Kapillaren und eine Abnahme der Sinuskapillaren. Die arterielle Hyperkapillarisation war stark abhängig vom Ausmaß der Faserbildung. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (17,28,31,32).

Mehrere Möglichkeiten bei der Einflußnahme der Mikrozyklulation auf die Faserbildung sind denkbar:

1. Entzündung, Intoxikation, Infarktnekrose oder Ablagerung von Antigen-Antikörperkomplexen in der Gefäßwand.

Es wurde bisher kein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und der Fibroseentstehung im Rahmen der Myeloproliferation gefunden (44).

2. Thrombosierung der Endstrombahn durch exzessiv gebildete myeloische Elemente.

Beobachtungen über Zellverklumpungen in den Gefäßen des Knochenmarks liegen vor. Burkhardt (17) und Georgii (41) beschreiben die Proliferation der Megakaryozyten um die erweiterten und sklerosierten Sinuswände mit Zerstörung derselben. Folgen sind bizarre Deformationen der Sinus mit teilweiser Obliteration derselben. Diese Obliteration wird verstärkt durch intraluminale Megakaryozytopoiese, die massenhaft abnormale Zellen

produziert. Ob die von uns beobachtete Abnahme der Sinuskapillaren damit zusammenhängt, bleibt offen.

3. Zerfallsprodukte der Megakaryozytopoiese.

Es ist bekannt, daß Zerfallsprodukte von Megakaryozyten und Thrombozyten einen fibroblastenaktivierenden Faktor enthalten (17,18,44,51,64,75). Wahrscheinlich sind auch Beziehungen zwischen Fibroblastenaktivierung und Angiogenese (17,30). Die durch lokale Gewebsfaktoren ausgelöste Kapillarneubildung erzeugt Kapillaren, die dem arteriellen Typ angehören oder ihm nahestehen (17,28). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, daß bei der Myelofibrose oder Osteomyelosklerose die Faserbildung zusammen mit der Angiogenese vorwiegend von zerfallenden Megakaryozyten und Plättchen abhängt. Anhaltspunkte dafür ergeben sich aus dem elektronenmikroskopischen Nachweis von einem Netz aus Retikulin- und Kollagenfasern um Nester von atypischen Megakaryozyten herum (38), den von uns bestätigten Beobachtungen von dislozierten Plättchen im Interstitium, ohne Anschluß an die Sinus (17), und unseren Ergebnissen einer exzessiven Kapillarneubildung.

Andererseits bewirkt der Zerfall von unreifen und nekrotischen Megakaryozyten ein immunreaktives Geschehen, das nach Burkhardt (17), Georgii (38) und Hunstein (49) auch als Ursache der Markfibrose gesehen werden kann.

4. Ablagerung von Fibrin und Protein durch die geschädigten Gefäßwände.

Auch ein Zusammenhang zwischen Protein- und Fibrinablagerung außerhalb der Gefäße wird unter den Ursachen der Myelofibrose genannt (17,45,59). Ebenfalls werden die immunreaktiven Folgen solcher Exsudate in Betracht gezogen (17,38,39,50,51,52,62,63). Unsere Befunde tragen hierzu wenig bei.

zu 5):

Die Pathogenese der autonomen proliferativen Störung der drei myeloischen Zellreihen wurde in jüngster Zeit aufgeklärt (1,17,36,40). Die verschiedenen Krankheiten des myeloproliferativen Syndroms sind demnach nur Manifestationsformen bzw. Differenzierungsstörungen eines pathologischen Zellklons, der allerdings noch nicht identifiziert werden konnte.

Wir haben gezeigt, daß die verschiedenen Untergruppen der Myeloproliferation ein durchaus eigenes Gefäßmuster besitzen. Es bleibt zu diskutieren, welchen Anteil die Vaskularisation des Knochenmarks an der Pathogenese dieser Krankheiten hat.

Es ist bekannt, daß der Weg der reifen Blutzellen in das Sinuslumen hinein durch die Endothelzellen hindurch verläuft. Das Zytoplasma der Zellen dichtet dabei die Gefäße ab (25,27,80). Inwieweit die Selektion zwischen reifen und unreifen Zellen hierbei stattfindet ist noch nicht bekannt.

Neben dieser Rolle bei der Freisetzung der Blutzellen kommt der Endothelzelle offensichtlich auch ein direkter Einfluß auf die Zellproliferation zu. So hat Quesenberry (68) gezeigt, daß Endothelzellkulturen eine Quelle der stimulierenden Zellkolonieaktivität bilden. Seine Beobachtungen implizieren, daß die Gefäßendothelzellen eine Rolle in der physiologischen Regulation der Myelopoiese spielen.

Über eine mögliche direkte Stammzellfunktion von Endothelzellen für das myeloische Parenchym gibt es divergierende Untersuchungen. Wenigen zustimmenden Beobachtungen (33,79,82) stehen eine Reihe von zellkinetischen Untersuchungen (42,43,76) gegenüber, die eine myeloische Stammzellfunktion von Gefäßendothelien ausschließen sollen. Unsere Beobachtungen unterstützen die Annahme reziproker stimulatorischer Beziehungen zwischen Gefäßendothelien

und Myelopoiese. Sie spezifizieren diese Annahme für den Bereich der myeloproliferativen Erkrankungen: Vermehrung der Granulozytopoiese geht mit vermehrter arterieller Kapillarisation einher, Vermehrung von Erythro- und Megakaryozytopoiese mit Vermehrung der Marksinuskapillaren. Betrachtet man abschließend die Beziehungen der Gefäße zur Myelopoiese, die möglichen Ursachen der Fibroseentstehung, sowie die strukturellen Unterschiede der einzelnen Krankheitsgruppen, so verstärkt sich die Wahrscheinlichkeit, daß mit der Richtung der myeloproliferativen Stammzellveränderung nicht nur die Dominanz bestimmter Zelllinien, sondern auch die Fortentwicklung zu charakteristischen Stromaveränderungen (35) in einem pathogenetischen Zusammenhang vorgegeben ist, in dem die Angiogenese und Fibrogenese eine prägende Rolle spielen.

F) Zusammenfassung

Es wurden 160 Beckenkammbiopsien von Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen nach quantitativen Gefäßveränderungen ausgewertet. Je 20 Biopsien entsprachen einer der folgenden Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms: Polycythaemia vera (Erythro-Granulo- Megakaryozytische Strukturform), Polycythaemia vera (Erythro-Megakaryozytische Strukturform), Chronische myeloische Leukämie (Granulozytische Strukturform), Chronische myeloische Leukämie (Granulo-Megakaryozytische Strukturform), Reifzellige megakaryozytäre Myelose (Primäre Thrombozythämie), Unreifzellige megakaryozytäre Myelose, Myelofibrose, Osteomyelosklerose.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, quantitative Gefäßveränderungen bei myeloproliferativen Erkrankungen herauszustellen, um Rückschlüsse auf Wechselwirkungen zwischen Gefäßsystem und Knochenmark, sowie den Beitrag der Vaskularisation an der Pathogenese und Struktur dieser Erkrankungen zu erhalten.

Die Auswertung bestand in Auszählung von histomorphologischen Einzelmerkmalen unter dem Lichtmikroskop. Es wurden dabei 3200 Gesichtsfelder begutachtet. Ergänzt wurden diese Daten durch die Befunde von Blutbild und klinisch-chemischer Laboruntersuchung der Patienten. Die Bewertung der Befunde wurde durch Verschlüsselung von 31 Variablen auf einer Lochkarte und nachfolgender Verarbeitung durch eine Datenverarbeitungsanlage erleichtert. Dadurch konnten auch Korrelationen zwischen histologischen und klinischen Merkmalen gezogen werden.

Die Zusammenstellung der klinischen Daten ergab das wohlbekannte Spektrum der Veränderungen bei den untersuchten Krankheiten. Wie bekannt reichen aber Laboruntersuchungen allein noch nicht aus, um

eine zuverlässige Einordnung in die verschiedenen Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms zu gewährleisten. Dies kann nur durch histologische Kriterien geschehen.

Die quantitative Auswertung der Gefäßveränderungen ergab für die Arterien und Arteriolen nur geringfügige Änderungen, wobei die megakaryozytischen und fibrosierenden Strukturformen eine leichte Vermehrung zeigten. Eine übermäßige arterielle Mehrdurchblutung hat sich insgesamt nicht ergeben. Auffällige Veränderungen fanden wir im Mikrovaskularbereich. Hier zeigten besonders die granulozytären Myelosen und das Myelofibrose-Osteomyelosklerosesyndrom eine extreme arterielle Hyperkapillarisation, teilweise bis zum 13 fachen der Norm. Bei den Krankheitsgruppen war gleichzeitig eine leichte Verminderung der Sinusgefäße eigen. Eine Vermehrung der Sinus fanden wir bei den Polycythaemien. Wir konnten auch zeigen, daß die verschiedenen Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms, die nach den proliferierenden Zellreihen eingeteilt sind, ein unterschiedliches Gefäßmuster aufweisen. Dabei ergab sich daß,

1. erythrozytische Proliferation in Sinushyperplasie resultiert,
2. granulozytische Proliferation mit arterieller Hyperkapillarisation einher geht,
3. reife Megakaryozytopoese mit den Sinuskapillaren korreliert, während unreife Strukturformen Vermehrung der arteriellen Kapillaren zeigen,
4. fibrosierende Knochenmarksprozeße extreme arterielle Kapillarisation bei leichter Sinusverminderung charakterisiert und diese Veränderung stadiumabhängig ist,
5. arterielle Kapillarisation bälkchenbezogen und Sinushyperplasie markzentral stattfindet.

Die Megakaryozytendichte war naturgemäß bei den megakaryozytischen Strukturformen am größten, während sie bei reiner granulozytischer Proliferation auf minimale Werte abfiel.

Die Volumenverteilung von Knochen-, Fett-, Zellmark-, und Sinusanteilen entsprach dem jeweiligen Ausmaß der myeloischen Proliferation. Dabei war auffällig, daß granulozytische Proliferation den geringsten Fettanteil und megakaryozytische Proliferation den höchsten Fettanteil hatte.

Eine Korrelationsanalyse zwischen Gefäßen und histologischen bzw. klinischen Variablen ergab für die arteriellen Kapillaren eine negative Korrelation zu den Megakaryozyten im Knochenmark und Thrombozyten im peripheren Blut, keine Korrelation zu Blutleukozyten und Sinusvolumen, sowie positive Korrelation zum Knochenvolumen. Für die Sinusgefäße zeigte sich eine negative Korrelation zum Knochenvolumen und zu den Leukozyten im Blut, bei positiver Korrelation zu den Megakaryozyten im Knochenmark, den Thrombozyten im Blut und dem Sinusgefäßvolumen. Eine negative Abhängigkeit ergab sich für die beiden Gefäßsysteme untereinander, bei Zunahme der arteriellen Kapillaren nehmen die Sinuskapillaren ab.

Insgesamt ergaben sich folgende Zusammenhänge:

1. Die Gefäßveränderungen tragen bei zur strukturellen Charakterisierung der verschiedenen Untergruppen des myeloproliferativen Syndroms.
2. Es bestehen regelmäßige Beziehungen zwischen der myeloproliferativen Vermehrung der myeloischen Zellen und den Gefäßen des Knochenmarks.
3. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Ursachen der myeloischen Proliferation, die wohl auf Stammzelebene liegen, zugleich die verschiedenen Typen der Vaskularisation bestimmen. Wahrscheinlicher ist jedoch eine

- erst später einsetzende reziproke Beziehung zwischen den Partnern Endothel- und Knochenmarkszellen.
4. Die Gefäßveränderungen beeinflussen die Fortentwicklung der myeloischen Proliferation, vielleicht auch die Fibroseentstehung.

G) Literaturverzeichnis

- 1 ADAMSON W.J.: The Pathogenesis of Myeloproliferative Syndromes. Br.J.of Haemat. 38: 299 (1978)
- 2 APITZ K.: Zur Histogenese der Knochenveränderungen bei osteoklastischer Anämie. Verh.dt.Ges.Path. 31: 486 (1938)
- 3 BARTL R., FRISCH B., BURKHARDT R.: Bone Marrow Revisited. Karger Verlag Basel (1982)
- 4 BARTL R.: Strukturformen und Prognosen Hämatologischer Neoplasien. Eine Knochenmarksdiagnostische Studie. Habilitationsschrift München (1980)
- 5 BRAUN H., KLEINFELDER H.: Beitrag zum Krankheitsbild der Osteomyelose. Fortschr.Geb.Röntgenstr. 80: 612 (1954)
- 6 BURKHARDT R.: Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark. Folia haemat. 9: 353 (1964)
- 7 BURKHARDT R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin.Wschr. 44: 326 (1966)
- 8 BURKHARDT R.: Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. 1.Mitteilung Methodische Untersuchungen zur Acrylateinbettung größerer lipidreicher Gewebeproben. Blut 13: 337 (1966)
- 9 BURKHARDT R.: Die Morphologie der normalen und pathologischen Thrombopoese im Knochenmark. In der "Thrombozyt" Hrsg.R.Marx J.F.Lehmanns München (1969)

- 10 BURKHARDT R., GABEL P., STICH W.: Serienschnittmodell des menschlichen Knochenmarks. Blut 18: 339 (1969)
- 11 BURKHARDT R., PABST W., KLEBER A.: Knochenmark-Histologie und Klinik der Polycythaemia vera. Arch.klin. Med. 216: 64 (1969)
- 12 BURKHARDT R.: Histologische Verlaufsbeurteilung bei Polycythämie. In "Hämatologie und Bluttransfusion" Bd.8 J.F.Lehmanns Verlag München (1969)
- 13 BURKHARDT R.: Knochenbiopsie. Internist 11: 351 (1970)
- 14 BURKHARDT R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
- 15 BURKHARDT R.: Behandlung bei myeloproliferativen Erkrankungen. Münch.Med.Wschr. 19: 878 (1973)
- 16 BURKHARDT R.: Wechselwirkung zwischen Knochenmark und Knochen. Verh.Dt.Ges.Path. 58: 204 (1974)
- 17 BURKHARDT R. et al.: Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome-Review of Literature and Histomorphology. Dahlem Workshop on Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome, Berlin. Pergamon Press Vieweg (1974)
- 18 BURKHARDT R.: Myelofibrose und Osteomyelosklerose. Der praktische Arzt 9: 882 (1976)
- 19 BURKHARDT R. et al.: Bone Marrow and Vascularisation. Referat 13.Symp. on Calcif. Tissue, Noordwijkerhout (1977)
- 20 BURKHARDT R. et al.: Les Rapports Morphologiques entre la Circulation de la Moelle et celle de l'Os dans les Condition normales et pathologiques. Referat 2^e Symposium Int. sur la Circulation Osseuse, Toulouse (France) (1977)

- 21 BURKHARDT R., KRONSEDER A.: Megakaryozytäre Myelose-
Ursache der idiopathischen Thrombozythämie. Fortschr.
Med. 95: 1261 (1977)
- 22 BURKHARDT R.: Knochenveränderungen bei Erkrankungen des
Knochenmarks. Verh.Dtsch.Ges.f.Inn.Med. Bergmann Ver-
lag München (1979)
- 23 BURKHARDT R., FRISCH B., BARTL R.: Bone biopsy in haema-
tological disorders. J.of Clin.Path. 35: 257 (1982)
- 24 CAMPBELL F.: Intercellular contacts between migrating
blood cells and cells of the sinusoidal wall of bone
marrow. An ultrastructural study using tannic acid.
The Anat.Rec. 203: 365 (1982)
- 25 CHAMBERLAIN J.K., LICHTMAN M.A.: Marrow cell egress:
Specfity of the site of penetration of the sinusoids.
Blood 52: 959 (1978)
- 26 DAMESHEK W.: Some speculations on the myeloprolifera-
tive syndromes. Blood 6: 372 (1951)
- 27 DE BRUYN P.P.H., MICHELSON S., THOMAS T.B.: The migra-
tion of blood cells of the bone marrow through the
sinusoidal wall. J.Morph. 133: 417 (1971)
- 28 DEMMLER K., BURKHARDT R.: Gefäßveränderungen im Kno-
chenmark bei Myelofibrose und Osteomyelosklerose.
Fortschr.Med. 89: 346 (1971)
- 29 DEMMLER K., BURKHARDT R.: Gefäßveränderungen im Kno-
chenmark bei granulozytären Myelosen. Blut 28: 178
(1974)
- 30 DEMMLER K.: Die Histopathologie des Gefäßsystems im
spongiösen Knochen und ihre klinische und funktio-
nelle Bedeutung bei Osteopathien und Myelopathien.
Habilitationsschrift München (1974)

- 31 DEMMLER K.: Das Gefäßsystem des Knochenmarks. Bücherei des Orthopäden Bd.15 F.Enke Verlag Stuttgart (1976)
- 32 DEMMLER K.: Gefäßveränderungen im Knochenmark bei Blut-
erkrankungen. Med.Klin. 75: 328 (1980)
- 33 DOAN C.A., CUNNINGHAM R.S., SABIN F.R.: Experimental
studies on the origin and maturation of avian and
mammalian red blood cells. Contr.Embryol. 83: 163
(1925)
- 34 ELLIS J.T., PETERSON P.: The bone marrow in polycythe-
mia vera. Path.Ann. 14: 383 (1979)
- 35 FROST H.M.: Bone dynamics in osteoporosis and osteoma-
lacia. Springfield Ill., CH. Thomas (1966)
- 36 GALTON D.A.G.: The chronic leukaemias. In "Recent ad-
vances in haematology", edited by Hoffbrand A.V.
Edinburgh- London- New York p.219 (1977)
- 37 GEORGII A., VYKOUPIK K.F.: Pathologische Anatomie der
Megakaryozytären Myelose. In "Leukämie" Hrsg. Gross R.
v.d.Loo J. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
(1972)
- 38 GEORGII A., VYKOUPIK K.F.: Histologisch bioptische Klas-
sifizierung myeloproliferativer Erkrankungen. In " Er-
krankungen der Myelopoese." Hrsg. Stacher A., Höcker
P. Urban u. Schwarzenberg S.47 (1976)
- 39 GEORGII A., THIELE J.: Chronische myeloische Leukämie
In "Elektronenmikroskopische Hämatologie" Hrsg.
Ruzicka F. S.129 Springer Verlag Berlin-Heidelberg-
New York (1976)
- 40 GEORGII A.: Histopathology of bone marrow in human
chronic leukemias. In "Modern trends in human leukemia
III" Hrsg. Neth R. S.59 Springer Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York (1979)

- 41 GEORGII A., THIELE J., VYKOUPIK K.F.: Osteomyelofibrosis/-sclerosis: A histological and cytogenetic study on core biopsies of the bone marrow. Virch. Arch. A 389: 269 (1980)
- 42 HAAS R., FLIEDNER T.M., STEHLE H.: Cytokinetic analysis of slowly renewing bone marrow cells after administration of nitrogen mustard. In "Effects of radiation on cellular proliferation and differentiation." IAEA Wien, S.205 (1968)
- 43 HAAS R., STEHLE H., FLIEDNER T.M.: Autoradiographic studies on rapidly and slowly proliferation cell systems of neonatal bone marrow. Helv.Med.Acta 34: 54 (1967)
- 44 HAUSWALD CH.: Zur Entwicklungsweise der Myelofibrose Habilitationsschrift Göttingen (1970)
- 45 HAUSWALD CH., HUNSTEIN W., KABOTH U., LATTERMANN W.: Die tierexperimentelle Erzeugung von Knochenmarkfibrosen durch wiederholte Injektion von Fremdeiweiß und ihre medikamentöse Beeinflussung durch Azathioprin und Prednisolon. Verh.Deut.Ges.Inn.Med. 75: 718 (1969)
- 46 HELLER E.L., LEWISOHN M.G., PALIN W.E.: Aleukemic myelosis, chronic nonleukemic myelosis, agnogenic myeloid metaplasie, osteosclerosis, leuko-erythroblastic anemia and synonymous designation. Amer.J.Pathol. 23: 327 (1947)
- 47 HENNING A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper. Mikroskopie 11: 1 (1956)
- 48 HENNING A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss Werk-schr. 30: 78 (1958)

- 49 HILL K., SCHÄFER R.: Die histologische Klassifizierung der Myelosen im Myelotomiepräparat. In "Erkrankungen der Myelopoese" Hrsg. Stacher A., Höcher P., Urban und Schwarzenberg (1976)
- 50 HILL K.: Formen, Entstehung und Ursachen der Knochenmarksfibrosierung (Myelofibrose). Habilitationsschr. Mainz (1971)
- 51 HILL K., LEUSCHNER U.: Veränderungen an den Nierenglomerula bei Myelofibrose. Med.Welt 21: 1461 (1970)
- 52 HORVATH T., PATAKFALVI A., BÖHM G., KATJSA E.: Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei Leukämie und Myelofibrose. Haematologia 4: 319 (1970)
- 53 HUNSTEIN W.: Das Myelofibrose Syndrom. In "Handbuch der Inneren Medizin" 2.Bd 5.Aufl., S.191, Hrsg. Begemann H., Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1974)
- 54 JAMSHIDI K., SWAIM W.R.: Bone marrow biopsy with unaltered architecture - a new biopsy device. J.Lab. Clin. Med. 77: 335 (1971)
- 55 JAMSHIDI K., ANSARI A., WINDSCHITL H., SWAIM W.: Primary thrombocythemia. Geriatrics 28: 121 (1973)
- 56 JORDAN H.E., SCOTT J.K.: A case of osteosclerosis with extensive extramedullary hemopoiesis and a leukemic blood reaction. Arch.Pathol. 32: 895 (1941)
- 57 KRASZNAI G., NAGY G., RACZ M.: Bone marrow biopsy in polycythemia vera. Acta Med.Acad.Scient.Hung. 26: 309 (1969)
- 58 KRONSEDER A.: Das Verhalten von Megakaryozyten im menschlichen Knochenmark unter normalen und pathologischen Bedingungen. Inaugural-Dissertation München (1973)

- 59 LENNERT K.: Zur pathologischen Anatomie von *Urticaria pigmentosa* und Mastzellenretikulose. *Klin. Wochenschr.* 40: 61 (1962)
- 60 LUNDIN P.M.: The significance of bone marrow morphology for the diagnosis of polycythemia vera. *Scand. J. Haemat.* 9: 271 (1972)
- 61 MARCHAL G., DUHAMEL G.: La leucémie à mégacaryocytes. *Sem Hop.* 30: 887 (1954)
- 62 MEIER E.C., GROB P.J.: Die Bestimmung von B1 C/A (Komplementfaktor 3) bei malignen Lymphomen, Myelom und Morbus Waldenström. *Deut. Med. Wochenschr.* 97: 967 (1972)
- 63 MEYTES D., SHACKED N., PADEH B., CZERNIAK P., PINKHAS J., RAMOT B.: Immunoglobulin levels in Polycythemia vera, Erythrocytosis, secondary Polycythemia and Myelofibrosis. *Isr. J. Med.* 8: 925 (1972)
- 64 OECHSLIN R.J.: Osteomyelosklerose und Skelett. *Acta Haemat.* 16: 214 (1956)
- 65 PITCOCK J., REINHARD E.H., JUSTUS B.W., MENDELSON R.S.: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. *Ann. Int. Med.* 57: 73 (1962)
- 66 POMMER G.: Bemerkungen zu den Lehren vom Knochenschwund. *Arch. Mikr. Anat.* 103: 324 (1923)
- 67 PRECHTEL K., BEIL E., KRONSEDER A.: Megakaryozytäre Myelose. *Deut. Med. Wochenschr.* 102: 853 (1977)
- 68 QUESENBERRY P.J., GIMBRONE M.A.: Vascular endothelium as a regulator of granulopoiesis: Production of Colony stimulating activity by cultured human endothelial cells. *Blood* 56:1060 (1980)
- 69 RINDFLEISCH G.E.: Über Knochenmark und Blutbildung. *Arch. Mikr. Anat.* 17: 1 (1880)

- 70 ROBERTS B.E.: Polycythemia vera and myelosclerosis.
A bone marrow study. Br.J.Haematol. 16: 75 (1969)
- 71 RÖHLICH R.: Über die Beziehung zwischen der Knochen-
substanz und der Blutbildung im Knochenmark.
Z.Mikr.Anat.Forschung 49: 425 (1941)
- 72 ROHR K.: Das menschliche Knochenmark. Thieme Verlag
Stuttgart (1960)
- 73 SANERKIN N.G.: Stromal changes in leukaemic and re-
lated bone marrow proliferation. J.Clin.Pathol.
17: 541 (1964)
- 74 SILVERSTEIN M.N., LINMAN J.W.: Causes of death in
agnogenic myeloid metaplasie. Mayo Clin.Proc. 44:
36 (1969)
- 75 STRODTMEISTER R., SANDKÜHLER S., LAUR A.: Osteoskle-
rose und Knochenmarksfibrose. Thieme Verlag Stutt-
gart (1953)
- 76 TANNOCK J.F., HAYASHI S.: The proliferation of capil-
lary endothelial cells. Cancer Res. 32: 77 (1972)
- 77 VYKOUPIK K.F., THIELE J., STANGEL W., KRMPOTIC E.,
GEORGII A.: Polycythemia vera I.Histopathology, ul-
trastructure and cytogenetics of the bone marrow
in comparison with secondary polycythemia.
II.Transgression towards leukemia with special
emphasis on histological differential diagnosis.
Virch.Arch.A 389: 307 (1980)
- 78 WARD H.P., BLOCK M.H.: The natural history of agno-
genic myeloid metaplasie and a critical evaluation
of its relationship with the myeloproliferative
syndrome. Medicine 50: 357 (1971)

- 79 WEIB L.: The organization of connective tissues in bone marrow. II.Reticular cells. Anat.Res. 136: 300 (1960)
- 80 WEIB L., CHEN L.T.: The organization of hematopoietic cords and vascular sinuses in bone marrow. Blood cells 1: 617 (1975)
- 81 WIENBECK J.: Die Granulopoese des kindlichen Knochenmarks und ihre Reaktion auf Infektionen. Beitr.Path.Anat. 101: 268 (1938)
- 82 WOODARD W.C., POMERAT C.M.: The development of patent blood vessels from adult human rib marrow in tissue culture. Anat.Res. 117: 663 (1953)

L e b e n s l a u f

Am 15. Dezember 1954 wurde ich als Sohn des Dipl.Ing. Max Schlotterbeck und seiner Ehefrau Lydia, geb. Karle, in Karlsruhe geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule an der Weisenseestraße in München. Danach das Asam Gymnasium in München, wo ich im Juni 1974 die Schulausbildung mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

In den Jahren 1974 und 1975 legte ich meinen Zivildienst beim Arbeiter-Samariter Bund München ab. Dabei war ich als Rettungssanitäter beschäftigt.

Im Sommer 1976 begann ich an der Ludwig-Maximilians Universität München das Studium der Physik. Nach Zulassung zum Medizinstudium im Jahre 1977 wechselte ich an die Westfälische Wilhelms Universität in Münster. Dort legte ich im März 1979 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1980 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Zum Wintersemester 1980 konnte ich dann wieder an die Ludwig-Maximilians Universität München wechseln. Dort schloß ich dann das Studium der Medizin mit dem 2. Teil (1982) und dem 3. Teil (1983) der Ärztlichen Prüfung ab. Im Mai 1983 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit Oktober 1983 bin ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dachau tätig.

